

Année 1956

N°
653

T H E S E

Pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

HALLEY Bruno François Adolphe

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 7 mars 1929 à SAINT-MARTIN (Guadeloupe)

Présentée et soutenue publiquement le

EXPLORATION SYSTEMATIQUE DES FONCTIONS
CORTICO-SURRENALES AU COURS DES TUMEURS DE
L'HYPOPHYSE.

Son intérêt dans le traitement pré et post-opératoire de
ces tumeurs

(à propos de 12 observations)

Président : Monsieur le Docteur Jacques DECOURT, Professeur

FACULTE de MEDECINE de PARIS

Nom du candidat : HALLEY

Prénoms : Bruno François Adolphe

Date de la Soutenance :

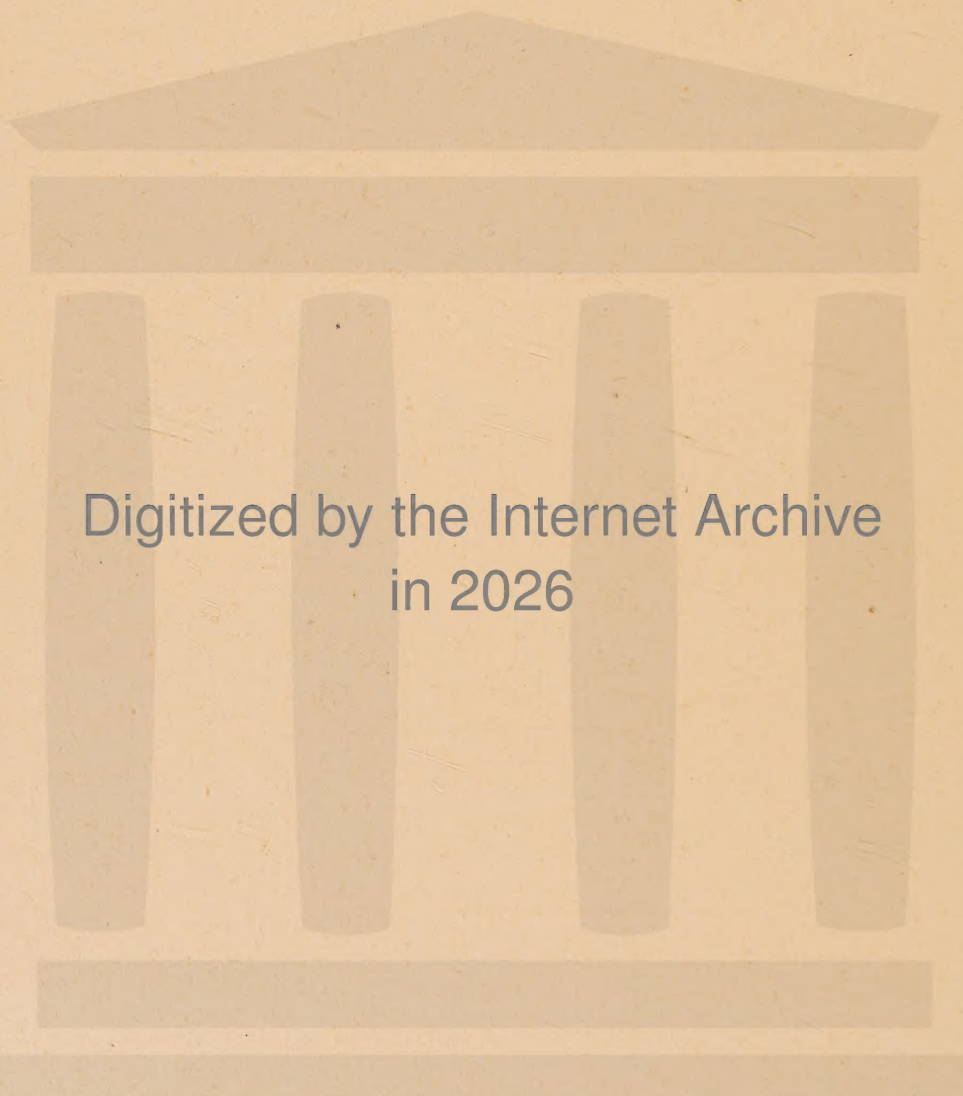
N°

1
HALLEY Bruno François
Adolphe - Exploration
systématique des fonctions
cortico-surrénales au
cours des tumeurs de l'hypophyse. Son intérêt dans
le traitement pré et post-
opératoire de ces tumeurs
(à propos de 12 observations)
N°
Thèse Méd. Paris 1956
Dact. in 4° 69 pages
Ed. A.G.E.M.P. 1956

2
HALLEY Bruno François
Adolphe - Exploration
systématique des fonctions
cortico-surrénales au
cours des tumeurs de l'hypophyse. Son intérêt dans
le traitement pré et post-
opératoire de ces tumeurs
(à propos de 12 observations)
N°
Thèse Méd. Paris 1956
Dact. in 4° 69 pages
Ed. A.G.E.M.P. 1956

3
HALLEY Bruno François
Adolphe - Exploration
systématique des fonctions
cortico-surrénales au
cours des tumeurs de l'hypophyse. Son intérêt dans
le traitement pré et post-
opératoire de ces tumeurs
(à propos de 12 observations)
N°
Thèse Méd. Paris 1956
Dact. in 4° 69 pages
Ed. A.G.E.M.P. 1956

4
HALLEY Bruno François
Adolphe - Exploration
systématique des fonctions
cortico-surrénales au
cours des tumeurs de l'hypophyse. Son intérêt dans
le traitement pré et post-
opératoire de ces tumeurs
(à propos de 12 observations)
N°
Thèse Méd. Paris 1956
Dact. in 4° 69 pages
Ed. A.G.E.M.P. 1956



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552427_0018

FACULTE de MEDECINE de PARIS

Année 1956

N°

T H E S E

Pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

HALLEY Bruno François Adolphe

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 7 mars 1929 à SAINT-MARTIN (Guadeloupe)

Présentée et soutenue publiquement le

EXPLORATION SYSTEMATIQUE DES FONCTIONS
CORTICO-SURRENALES AU COURS DES TUMEURS DE
L'HYPOPHYSE.

Son intérêt dans le traitement pré et post-opératoire de
ces tumeurs

(à propos de 12 observations)

Président : Monsieur le Docteur Jacques DECOURT, Professeur

Editions : A.G.E.M.P.



DOYEN HONORAIRE : M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. BAUDOUIN, BENARD (H.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, ELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), AUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, ATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, EZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET (membre de l'Institut).

ASSESEUR Jean VERNE.

I - PROFESSEURS

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie Pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	N...
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports ..	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie Médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	N...
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale.....	JAYLE (M.F.)
{ Hôtel Dieu	BROCQ (P.)
Cliniques	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Chirurgicales	Salpêtrière
{ Cochinchine.....	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Cliniques des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Cliniques des maladies mentales et de l'encéphale.....	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
{ Hôtel Dieu	N...
Cliniques	Bichat
Médicales	Cochinchine
{ Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique ...	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des	
maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
{ Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
Cliniques	Baudelocque
Gynécologiques	Port-Royal
{ Lacombe (M.)	
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique Oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires ..	RICHEL (C.)
Clinique Psychiatrique infantile	HEUYER

Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique Thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDIEUVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLARD (H.)
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	MERKLEN (F.P.)
(chaire à titre personnel)	
Pathologie Médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel) ...	DOGNON (A.)
Physiologie.....	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale.....	BOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie.....	DELMAS (A.), pr.s.ch., DEBEYRE (J.) OLIVIER (), N...
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARD (Melle P.) pr.s.ch., BUSSEY (F.), GUYGOU (Ch.)
Bactériologie	NEVOT (A.), N...
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr.s. ch., N..., N...
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMANN
Histologie	BULLIARD (H.) pr.s.ch. N..., N...
Hydrologie	N...,
Hygiène	BOYER (J.), pr.s.ch. DEPARIS (M), pr.s.ch.
Maladie infectieuses	N...
Médecine légale et du Travail	DEROBERT (L.), pr.s.ch. , GAULTIER (M.) HADENGUE (A.), N...
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	N...
Obstétrique	GRASSET (J.), LEPAGE (F.), MERCIER (R.) MORIN (P.), RAVINA (J.), N..., N...
Ophthalmologie	DESIGNES (P.), N...
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	AUBRY (M.), MADURO (R.)
Parasitologie	CHABAUD (A.), N...

athologie chirurgicale	ABOULKER (P.), BAUMANN (J.), GOSSET (J.), LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.), OLIVIER (Cl.) POILLEUX (P.), VERNE (J.F.), N...., N...., N...., N...., N...., N...., N....
athologie expérimentale	N...., N....
athologie médicale	BERNARD (J.), BOUDIN (G.), CASTAIGNE (P.) CONTE (M.), DOHART (A.), LAMOTTE (M.), LAROCHÉ (Cl.), WILLIEZ (P.), PEQUIGNOT (H.), PERRAULT (L.), RAIBERT (P.), THIEFFRY (ST) TURIAF (J.), N...., N...., N...., N...., N...., N...., N....
édiatrie	JOSEPH (R.), N...., N....
armacologie	CHEYROL (J.), pr.s. ch. LEVY (Melb J), pr. s.ch. BARGETON (D.), pr.s.ch. PARROT (J.), pr.s.ch. DEJOURS (P.) DJOURNO (A.), pr.S.ch. GOUGHEROT (L.)
hysique Médicale	DJOURNO (A.), pr.S.ch. GOUGHEROT (L.)
ncumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
sychiâtrie	N....
sychiâtrie infantile	MICHAUX (Z.)
humatologie	N....
tomatologie	CHAPUT (l'me A.), CERNEA (P.)
hérapeutique	N....
rologie	KUSS (R.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE et AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

linique chirurgicale	ANELINE (A.), HUGUIER (J.), LEGER (L.), FADOVANI (P.p, PATEL (J.), ROUX (M.); KUDLER (J.C.), SICARD (A.)
linique médicale	EROUET (G.), N...., DECCURT (J.) DREYFUS (Gilbert), FAUVERT (R.), HAGUENAU (M.) pr.s.ch., HALBURGER (J.), KOURILSKY (R.), MARCHAL (G.), SOULIE (E.)
linique Obstétricale	ESCALLE (G.), LAYER (N.), VARANGOT (J.)
linique Ophtalmologique.....	OFFRET (G.), RENARD (G.)
linique urologique	COUVELAIRE (R.)

ccrétaire général de la Faculté.....	M. MOREL (J.)
ccrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)

onservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
onservateur	Mlle GOICHON
ibliothécaires	(Mlles DUAITRE (P.), LAURENT H. LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

ar délibération en date du 9 dec. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions
mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être
onsidérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Jacques DECOURT

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital de La Pitié

Qui a inspiré le sujet de cette
thèse et a bien voulu nous faire
l'honneur d'en accepter la prési-
dence.

Hommages respectueux

A Monsieur le Professeur D. PETIT-DUTAILLIS

Professeur de Clinique Neuro-Chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien de l'Hôpital de La Pitié

En témoignage de reconnaissance

Au Docteur J. P. MICHARD

Médecin Assistant de l'Hôpital de La Pitié

Qui nous a guidés de ses précieux conseils

Qu'il trouve ici l'expression de
notre profonde gratitude.

- INTRODUCTION -

La chirurgie des tumeurs de l'hypophyse est entrée dans la pratique depuis de nombreuses années et dès 1907 SCHLOFFER réalisait avec succès la première hypophysectomie. Cependant elle comportait d'indéniables dangers ; on y a souvent insisté durant ces dernières décades. Le rôle des perturbations diencéphaliques provoquées par l'intervention était reconnu dans l'étiologie de bon nombre des complications opératoires, et l'on avait conclu que l'une des conditions de progrès dans ce domaine était la limitation des manipulations per-opératoires.

Depuis quelques années des notions nouvelles sont venues compléter ces données. Sans minimiser l'importance du traumatisme hypothalamique, certains auteurs ont mis l'accent sur le rôle que pouvait jouer une insuffisance cortico-surrénale comme cause favorisante de ces complications. Par des méthodes diverses ils ont mis en évidence cet hypocorticisme au cours de nombreuses tumeurs de l'hypophyse. Enfin ils ont entrepris de le compenser pour essayer d'améliorer le pronostic opératoire, et les résultats qu'ils ont obtenus se sont avérés remarquablement dignes d'intérêt.

Il nous a paru utile de faire le point de ces acquisitions en y apportant les résultats d'une expérience faite dans le service d'endocrinologie du Professeur J. DECOURT, et s'étendant maintenant sur près de quatre ans.

Elle concerne une série de 12 observations de tumeur de l'hypophyse qui ont l'avantage d'être cohérentes car :

- Il a été possible de réaliser une exploration détaillée des fonctions cortico-surrénales de tous les malades.
- Le traitement hormonal a pu être institué en temps voulu et conduit de façon rigoureuse.

Enfin la proximité du service de Neuro-Chirurgie du Professeur PETIT-DUTAILLIS nous a permis de suivre de façon correcte les périodes opératoires et post-opératoires.

Après avoir rappelé les différents dangers classiques de la chirurgie hypophysaire, nous présenterons nos malades en insistant sur les signes permettant de juger l'état fonctionnel de l'hypophyse ; nous aborderons ensuite l'étude systématique de la cortico-surrénale au cours de ces tumeurs, au point de vue clinique puis sur le plan biologique. Nous discuterons alors le rôle qu'il convient d'attribuer à la surrénale dans l'étiologie des complications opératoires ; et nous terminerons en dégagant ce qui nous semble être la conduite à tenir devant une tumeur de la région hypophysaire.

Nous avons exclu de cette étude les cas d'adénome basophile à l'origine d'un syndrome de Cushing.)

LES DANGERS OPERATOIRES CLASSIQUES

La chirurgie des tumeurs de l'hypophyse est à just titre considérée comme grave.

Parmi les dangers auxquels elle expose certains sont inhérents à l'acte opératoire. Certes toute intervention chirurgicale constitue en elle-même une agression. Il faut insister cependant sur la gravité que peuvent revêtir les conséquences de ce stress sur un terrain considérablement fragilisé par une déficience hormonale et tout particulièrement surrénalienne.

D'autres sont en rapport avec le siège de l'intervention. La région hypothalamo-encéphalique est en effet fréquemment l'objet de traumatismes, de manipulations soit accidentellement, soit par les nécessités de l'intervention.

Ces complications, susceptibles certes de survenir chez n'importe quel sujet subissant une intervention de la région hypothalamique, sont à notre avis rendues plus fréquentes et plus graves par ce même état de déficience polyhormonale que peuvent réaliser certaines tumeurs de l'hypophyse.

La place primordiale qu'occupent les surrénales dans la défense de l'organisme et dans le maintien de l'équilibre électro-hydrique est maintenant bien connue. Il était donc logique de penser que l'insuffisance cortico-surrénale était un facteur essentiel de la fragilité de ces malades. L'étude endocrinologique de nos cas ainsi que les résultats du traitement hormonal que nous leur avons appliqué semblent confirmer ce rôle.

Nous signalerons, pour être complet, que d'autres risques sont constitués par l'hémorragie de la carotide interne ou de l'une de ses branches (18) et par l'infection ; cette dernière est beaucoup moins à craindre actuellement. fait de

l'abandon presque total de la voie endo-nasale, et surtout du fait des antibiotiques. On nous permettra de ne pas insister.

DESCRIPTIONS des TROUBLES

I - Les complications les plus importantes sont d'ordre neuro-végétatif.

a) LE COLLAPSUS TENSIONNEL est incontestablement

l'une des complications les plus dramatiques et les plus fréquentes (10). Il peut s'installer à un moment quelconque et entraîner rapidement la mort ; parfois sur la table d'opération elle-même (15) plus souvent quelques heures après l'intervention (10). Son apparition est le plus souvent brutale : la tension artérielle s'effondre brusquement tandis que l'opéré devient subitement pâle, et l'on note un refroidissement des extrémités et du nez, une accélération du pouls qui devient rapidement incomptable. Comme dans tout collapsus les vaisseaux périphériques se vident alors que les viscères profonds se gorgent de sang (16).

Tous ces signes peuvent encore s'installer brutalement sans prodrome un ou deux jours après l'intervention (10).

Il est extrêmement difficile de combattre ce collapsus aigu. Il n'est pas réductible par les transfusions de sang, parfois même aggravé par elles (10,15,26) ; VINCENT, GUILLAUMAT et LEBEAU ont signalé l'intérêt que peut avoir l'administration d'adrénaline (10,15). Actuellement la noradrénaline serait indiquée.

Parfois le collapsus peut revêtir une forme plus progressive, moins dramatique. Il s'accompagne alors souvent d'autres troubles, tels que ceux de la conscience et de la thermo-régulation (15).

b) TROUBLES DE LA THERMO-REGULATION

L'hyperthermie est également fréquente. Elle peut se cantonner

autour de $38^{\circ},5$ pendant quelques jours puis diminuer lente-
alors que l'état du malade s'améliore (15).

Parfois au contraire elle s'allume brutale-
(10) et atteint d'emblée des chiffres de $39^{\circ},5$, 40° ou 41° ,
s'accompagnant alors d'accélération du pouls, de troubles res-
piratoires, de troubles de la conscience (10,15,16). Cet état
persistant est du plus fâcheux pronostic, l'évolution étant
presque toujours fatale. Sa thérapeutique était également d
plus aléatoires. Les anciens auteurs utilisaient la glace, les
antipyrétiques ordinaires, dont l'effet était pour le moins
inconstant. On a pu utiliser une ponction lombaire décompre-
sive qui a fourni parfois de bons résultats. (10).

Dans d'autres cas la température est essen-
tiellement variable d'un moment à l'autre, décrivant des os-
cillations dont l'amplitude peut atteindre 2 à 4° , parfois
même 5° . C'est ainsi que G. DACKARY rapporte deux observations
où des variations de 41° à 36° et même à $35^{\circ},5$ ont été notées
(10).

Ces troubles de la thermo-régulation sont
classiquement d'origine neurogène, ils sont rarement absents
dans les suites opératoires troublées; et bien que rarement
isolés, ils suffisent parfois à entraîner la mort.

c) TROUBLES RESPIRATOIRES

Sont extrêmement variables et peuvent être immédiats ou re-
tardés. On constate habituellement des modifications du rythme
et de l'amplitude réalisant souvent des polypnées amples, par-
fois stertoreuses. Des respirations du type Cheyne-Stokes ou
Kussmaul peuvent également se voir, associées à du tirage sus-
ou sous-sternal, de très mauvais pronostic. Ces troubles en-
traînent souvent des perturbations gazeuses (O_2 , CO_2) qui sont
forcément aggravants sur un tel terrain (26). Parfois même on
assiste à un oedème subaigu du poumon attesté par la respira-
tion gargouillante, les râles diffus à l'auscultation, une
mousse rosée aux lèvres; le pronostic est des plus fâcheux.
Enfin un cas d'O.A.P. a été signalé par Droguet; il aurait
été déclenché par une traction sur le III^e ventricule (15).

II - LES TROUBLES DE LA CONSCIENCE

Occupent une place de choix dans les suites
opératoires des tumeurs de l'hypophyse. Tous les auteurs y

ont insisté (10,15,16,18). Tous les intermédiaires sont possibles entre la lucidité totale et le coma le plus complet. Il convient cependant de distinguer d'une part l'état de sommeil qu'on pourrait dire physiologique (10,15,16) d'où l'on peut facilement tirer le malade et qui ne comporterait pas de signification pronostique particulière s'il est isolé et bref (15), et d'autre part la torpeur profonde, la grande obnubilation et le COMA véritable tel qu'il est classiquement défini. Ces derniers troubles, en particulier le coma sont d'installation souvent rapide, parfois au cours même de l'intervention, parfois dans les jours qui suivent. Leur pronostic est des plus sombres surtout quand ils sont associés à certains des troubles vus plus haut, comme c'est pratiquement la règle.

Les cas non mortels sont de durée très variable suivant leur mécanisme et suivant le traitement appliqué. Il convient en effet de remarquer à ce propos que si certains de ces comas sont uniquement dus au traumatisme juxta-axial réalisé par l'intervention et sont à cet égard ce qu'on pourrait appeler "des comas purement neurologiques", d'autres, et à notre avis la plupart, sont des comas endocriniens, des comas hypopituitariens. Ceux-ci sont désormais bien connus (11) et l'on sait que l'un des principaux critères de leur diagnostic est leur guérison par un traitement purement endocrinien. Et c'est bien ce que l'on observe dans ces comas post-opératoires. C'est ainsi par exemple que Caughey, James et Macleod (7) ont rapporté 4 observations de tumeur de l'hypophyse opérée et où l'intervention fut suivie d'un état subcomateux (stupor). Trois de ces malades reçurent un traitement hormonal substitutif et furent rapidement guéris ou améliorés, alors que le quatrième ne reçut pas de traitement endocrinien et resta dans le coma 35 jours.

A côté du coma, d'autres troubles de la conscience peuvent être observés, tels la confusion mentale avec désorientation, onirisme ; des perturbations psychiques variables réalisant parfois des phases de dépression et d'excitation thymiques (10,15).

Nous verrons plus loin que des perturbations hydro-électrolytiques peuvent jouer un certain rôle dans l'apparition de ces comas, et d'une façon générale dans les troubles de la conscience.

III - Nous signalerons en outre d'autres complications précoces

et rapides telles les complications digestives (10,15,26). Il s'agit soit de vomissements, souvent hémorragiques en rapport avec des ulcérations, soit de perforation digestives, celles-ci

siegeant avec prédilection sur le bas oesophage, l'estomac, le duodénum. Un melaena abondant peut également s'observer. Toutes ces complications sont de la plus haute gravité.

Au total les risques majeurs en période post-opératoire chez ces malades sont le coma, le collapsus, l'hyperthermie, les accidents oedémateux pulmonaires. Il faut bien dire cependant que chacun de ces troubles s'observe rarement à l'état pur. Ils sont généralement associés, se déclanchant ou s'aggravant mutuellement. C'est ainsi que certains (26) décrivent un syndrome neuro-végétatif aigu qui comporte des troubles de la conscience qui ouvrent la scène, rapidement accompagnés d'une hyperthermie et de perturbations respiratoires, le collapsus pouvant s'installer à n'importe quel moment, ainsi que des syndromes vaso-moteurs viscéraux. " Tous ces troubles qui s'aggravent les uns les autres représentent l'expression la plus dramatique du syndrome d'irritation méso-diencéphalique décrit par Tardieu en 1940 " (26).

Le traitement de ces complications est des plus difficiles. Les anciens auteurs utilisaient surtout les thérapeutiques symptomatiques. Depuis quelques années l'hibernation artificielle, les cocktails lytiques, ont été utilisés avec quelques succès. Il semble cependant qu'on doive faire quelques réserves au sujet de cette thérapeutique, nous y reviendrons.

Nous verrons qu'actuellement les thérapeutiques endocriniennes de remplacement permettent de les éviter ou de les atténuer considérablement ; ce qui tend à prouver que les accidents ne sont pas seulement neuro-végétatifs.

Dans les suites de l'intervention il faudra en outre faire face à d'autres risques qui, pour être moins dramatiques que les précédents, n'en sont pas moins utiles à connaître car négligés, ils peuvent diminuer sinon supprimer totalement les bénéfices de l'intervention.

est surtout à craindre lorsqu'il existait déjà une insuffisance hypophysaire avant l'intervention. Il constituait un des risques les plus importants il y a encore quelques années. On conçoit qu'il puisse être réalisé lorsqu'une tumeur adénomateuse en partie enfouie dans la loge hypophysaire ne peut être extirpée que par un curetage un peu aveugle de cette loge. Ce n'est pas un des moindres mérites des thérapeutiques hormonales actuelles d'avoir permis de lutter efficacement contre cette déficience glandulaire qu'elles compensent parfaitement.

2 - CERTAINS AUTEURS ont signalé un ETAT DE CACHEXIE (10,15)

rapidement installé s'accompagnant de phlyctènes, d'ulcérations cutanées, d'escharres, et pouvant être fatal à bref délai.

3 - Les troubles HYDRO-ELECTROLYTIQUES.

Nous les étudions ici à part, mais il est certain qu'ils relèvent à la fois de dérèglements d'encéphalo-post-hypophysaires, de perturbations neuro-végétatives et de l'hypopituitarisme en général.

Le syndrome de diabète insipide installé 6 à 8 jours après l'intervention est bien connu (10,15,16). Isolé, il ne met pas en danger le pronostic vital. Il est souvent facilement contrôlé par des prises de post-hypophyse (21). C'est un des troubles encore fréquemment constatés à l'heure actuelle et le Professeur DECOURT a récemment signalé (14') chez un malade soumis à un traitement cortisonique post-opératoire que la polydipsie et la polyurie disparaissaient lorsqu'on supprimait la cortisone, reparaissant au contraire lorsqu'on rétablissait le traitement. On a décrit en outre récemment (26) en dehors du diabète insipide, un syndrome de déshydratation cellulaire et des troubles électrolytiques proprement dits tels l'hypernatrémie ou au contraire l'hyponatrémie qui ne seraient pas rares. Selon certains, il y a lieu de souligner la particulière fréquence de l'hypokaliémie isolée ou associée à l'hypernatrémie (I. S. Cooper cité par Lazorthes et Coll.) Le syndrome de déshydratation peut s'accompagner de somnolence, parfois même de coma et souvent de fièvre, et l'on rappelle que ces manifestations " ne doivent pas être interprétées comme les signes d'une récurrence du syndrome neuro-végétatif aigu des premiers jours " (26).

Ces données sont illustrées par une observation de HOUGHTON E.A. (20) concernant un homme de 41 ans opéré d'un kyste de la région sellaire. Le malade avait reçu de l'A.C.T.H. avant l'opération, et on le continua 6 jours après celle-ci. Deux jours après l'arrêt de l'A.C.T.H. un état de somnolence s'installa avec quelques vomissements au début ; aggravation 4

jours plus tard avec de nouveaux vomissements, une hémiparésie gauche, une asthénie importante, puis crises d'épilepsie. Une réintervention exploratrice ne montra rien qui puisse expliquer cet état. C'est alors que le dosage d'électrolytes sanguins révéla une très nette diminution du chlore et du sodium.

Na plasm. 2,87 g p. 1000

Cl " 5,39 g p. 1000

K " 0,18 g p. 1000

On redonna de l'A.C.T.H. intra-musculaire et du chlorure de sodium par la voie orale. L'amélioration était immédiate. Une heure après l'administration de sel le malade était éveillé. Le traitement fut poursuivi et 4 jours plus tard on constata à nouveau de la somnolence, mais cette fois avec des signes de rétention hydro-saline, notamment œdèmes, et vérifiée par les dosages (hyperchlorémie, hypernatrémie, hypokaliémie).

4 - Troubles HEMATOLOGIQUES

Un certain degré d'anémie a été parfois signalé notamment par PISANI, qui notait chez sa malade un nombre de G.R. de 4.000.000 avant l'intervention et de 3.335.000 dans les jours suivants, et cette légère anémie était encore décelable un mois après l'intervention, malgré plusieurs transfusions (29).

A l'opposé STEIMLE (34) rapporte l'observation d'une femme atteinte d'un craniopharyngiome et qui fut traitée pendant de nombreuses années pour une anémie sans qu'on ait pu en déceler la cause. Lorsque le craniopharyngiome fut découvert et opéré l'anémie disparut totalement sans le secours d'aucun traitement anti-anémique.

Pour notre part nous avons constaté une chute globulaire après l'intervention chez plusieurs de nos malades (I, II, IV, X et XII). Cette déglobulisation a été dans l'ensemble très modérée, les G.R. restant au dessus de 3.000.000 dans la plupart des cas. Chez un seul de nos malades nous avons relevé des chiffres de 2.000.000 à 2.500.000 (malade X) ; mais il s'agissait d'un malade qui présentait une anémie avant l'intervention (2.800.000). Nous remarquerons à ce propos que, contrairement au cas de STEIMLE cité précédemment, l'anémie n'a pas guéri après l'opération et il a fallu pratiquer plusieurs

transfusions.

Ces troubles hématologiques n'ont jamais revêtu de caractères de gravité.

Telles sont les différentes complications immédiates et retardées que l'on peut observer après une intervention pour tumeur de l'hypophyse ou de la région hypophysaire.

Si l'on veut avoir une idée d'ensemble du danger qu'elles représentent, il suffit d'examiner les statistiques de mortalité opératoire et post-opératoire des différents auteurs avant ces dernières années.

C'est ainsi que dans une statistique établie par BACKAY (2) en 1950, mais concernant des malades opérés entre les années 1929 et 1947, sur 246 interventions pratiquées sur 232 adénomes chromophobes, il y eut 28 morts post-opératoires, soit 11,3 %. Sur 52 interventions pratiquées chez des sujets atteints d'adénome éosinophile, il y eut 4 morts post-opératoires, soit 9,5 %.

La nature et l'importance de l'opération étaient fort variables, la mortalité étant beaucoup plus importante dans les tumeurs à grande extension (71,4 %). Certes cette statistique comporte des morts pour des causes extrêmement diverses, mais on relève 9 morts par H.I.C. (qui pourraient entrer dans nos tableaux de coma), 4 morts par insuffisance hypophysaire, 2 par crise hypothalamique, ceci pour les adénomes chromophobes.

De même sur une série de 117 cas d'adénome chromophobe, NURNBERGER et KOREY (28) ont une mortalité globale de 11,8 %.

On remarquera que la mortalité est un peu plus élevée dans les adénomes chromophobes que dans les éosinophiles. Ceci ne concorde pas avec la statistique de CUSHING (35) qui donnait 4,9 % pour les adénomes chromophobes et 8,6 % pour les adénomes éosinophiles. Et Courjon (9) exprime nettement l'avis. que le risque opératoire est beaucoup plus important chez les acromégales ; il cite HENDERSON dont la statistique est de 20 % pour les adénomes éosinophiles contre 5 % dans les tumeurs chromophobes.

Cependant GRANT (18) avait une mortalité opératoire de 9,4 % sur 71 malades dont 61 adénomes chromophobes et il n'y eut aucune mort dans les 10 adénomes éosinophiles que comprenait la série.

Enfin, il est incontestable que la mortalité des

interventions pour acromégalie s'est considérablement améliorée avec les progrès de la technique neuro-chirurgicale. Dans la statistique de BACKAY citée plus haut, sur 30 adénomes chromophiles opérés dans les 10 dernières années la mortalité n'était que de 3,3 %. En 1952 MALET (27) constatait une mortalité de 5 % sur une série de 20 acromégales étudiés dans le service du Professeur DECOURT. Bien qu'elle soit assez modeste cette statistique met en évidence la relative résistance des acromégales vis à vis de l'intervention. Dans le seul cas de mort post-opératoire il s'agissait d'une nouvelle opération pratiquée 8 ans après la première. Il y avait alors de nombreuses adhérences qui occasionnèrent des manipulations importantes : le malade mourut dans un syndrome de coma-hyperthermie.

On voit donc que dans l'ensemble les malades atteints d'adénome chromophobe sont plus sensibles que les acromégales. Nous verrons que chez ceux-ci les fonctions cortico-surrénales sont généralement normales, alors que chez les premiers elles sont souvent déficientes.

En ce qui concerne les craniopharyngiomes les chiffres sont plus pessimistes. Dans l'expérience de STEINLE (34) portant sur 28 cas il y eut 8 morts, soit 28 %, la crise neuro-végétative étant la principale cause de mort ; les interventions pratiquées étaient traumatisantes à des degrés divers. D'une façon générale les risques sont en proportion directe de l'étendue de l'extirpation qu'on tente de réaliser. Tout ceci s'explique par la fréquence avec laquelle les craniopharyngiomes s'enfoncent profondément vers le III^e ventricule et en arrière vers le tronc cérébral. Tous les auteurs s'accordent pour affirmer la gravité des opérations pour craniopharyngiome. Dans la statistique de GORDON, PEET et KAHN citée par STEINLE, sur 51 cas opérés, la mortalité était de 41 % ; quoique moins élevée elle est encore importante dans ceux de Courjon (23%) (9).

En conclusion les complications opératoires et post-opératoires, par leur fréquence ; leur gravité, la mortalité importante qu'elles entraînaient, sont au premier plan des préoccupations du neuro-chirurgien dans les interventions pour tumeur de l'hypophyse.

=====

- LE MATERIEL -

Ce travail est basé sur une série de 12 observations de tumeur de l'hypophyse ou de la région hypophysaire, étudiés dans le service d'endocrinologie du Professeur DECOURT à l'hôpital de La Pitié. Nous les avons étudiées suivant le même plan, les mêmes critères étant utilisés pour leur classement dans telle ou telle catégorie. Les dosages biologiques ont été effectués suivant des techniques sensiblement identiques pour tous au laboratoire de l'Ecole de Puériculture (Prof. M.F. JAYLE). Enfin tous nos malades ont été opérés par le Professeur PETIT-DUTAILLIS dans le service de neuro-chirurgie de La Pitié.

I°) Sur le plan anatomo-clinique

Nos malades se rangent dans les cadres classiques suivants :

- CRANIOPHARYNGIOMES ou tumeurs de la poche de Rathke ou adamantinomes (4 cas)
- ADENOMES CHROMOPHOBES (5 cas)
- ADENOMES EOSINOPHILE (1 cas)

Enfin l'examen histologique de la tumeur de 2 de nos malades a révélé un aspect particulier désigné sous les termes "d'ADENOME MIXTE". Ces derniers, connus depuis déjà quelques années (1, 9) ont en général un aspect histologique (affinités tinctoriales, caractères du stroma) intermédiaire entre l'adénome chromophile et l'adénome chromophobe.

On sait que les tableaux cliniques de ces tumeurs ont en commun un certain nombre de signes dont les prin-

cipaux sont les signes oculaires et éventuellement les signes d'hypertension intra-cranienne.

2°) Sur le plan Endocrinien

Leur traduction est extrêmement variable, et si l'on se réfère au schéma classique on peut dire que

- L'adénome éosinophile se traduit par une Acromégalie
- L'adénome chromophile plus volontiers par des signes d'hypopituitarisme, global ou dissocié.
- Le craniopharyngiome enfin, tumeur développée non à partir de l'hypophyse elle-même mais des reliquats du diverticule de Rathke, peut revêtir des aspects cliniques multiples dont les principaux, étudiés dans un article récent de "La semaine des Hôpitaux" par le Professeur DECOURT et ses collaborateurs (14'), peuvent être résumés de la manière suivante :

Hypopituitarisme global typique

Infantilisme

Syndrome adiposo-génital

Eunuchoidisme

Diabète insipide

(sans compter les formes oculaires pures et les formes psychiques).

- Quant aux adénomes mixtes leur traduction clinique participe à la fois et dans des mesures variables à l'hypo-fonctionnement et à l'hypersécrétion anté-hypophysaire. Il s'agit ainsi de dissociations fonctionnelles pouvant être plus ou moins marquées. D'ailleurs des cas d'acromégalie associée à un hypo-génitalisme ou à une hypothyroïdie sont bien connus. Cependant il est nécessaire de remarquer que les tableaux de dissociation ne correspondent pas toujours à des adénomes mixtes. Il faut tenir compte d'une part, des différences relatives de sécrétion, et d'autre part de l'inhibition des autres cellules de l'antéhypophyse que peut entraîner un adénome d'un type déterminé (par compression ou par tout autre mécanisme). Bien plus on sait maintenant que le schéma classique souffre quelques exceptions et l'on a vu par exemple que tel tableau d'acromégalie n'était pas dû à un adénome éosinophile mais à un adénome chromophile (7). Nous rappellerons ici la conception de Courjon (9) qui invoque la possibilité d'un "épuisement" des cellules chromophiles, leur faisant perdre au

N°	Age Sexe	Premiers signes	Signes Cliniques	Endocriniens
			Peau et Phanères.	Org. Génitaux
I	45 H	Asthénie génitale	Paleur. Dé- coloration org. génit- aux et mam.	Légère Impuissance Volume Norm
		Baisse de l'A.V.	Barbe rare Cheveux secs	tendance gynoïde
II	48 H	Revéle par Radio syst- ématique du crane après trau- matisme cranien	Faciles pale et bouffi. Ri- des. Dimi- nution glo- bale de la pilosité	Légère adipose Régions mam. et trochant
III	27 F.	Après ac- couchement avec hémor- ragie - Céphalée - Amenorrhée - Amaigriss-	Paleur Dépila- tion géné- rale mais modérée Dépigmen- tation	P. 52kg300 Maigre : T. 1m64 Aspect légè- rement eunu- choïde
				Frigidité Dépigmenta- tion. Vulve atrophique Col utérin atrophique
IV	66 F.	Troubles oculaires		
V	27 H.	Fatigue visuelle Augment. progres- sive des extrémi- tés.	Une verge ture pour pre au dessus de l'aîne à droite. Pilosité normale.	Aspect acro- mégaloïde nez saillant prognatisme Cyphose Obésité légère.
VI	22 F.	Troubles morpholo- giques -Céphalées	hypertri- chose importante Visage, membres	Acromégalie typique Léger em- bompaint
VII	53 H.	Céphalées baisse de l'A.V.		Hypertrophie clitoridien- ne légère

Signes de Tumeur Hypophysaire (ou de la région) hypophysaire

Signes	Vision C.V.	Fond d'oeil	Autres signes	Radio	Anatomie
H.I.C.			signes nour.		

	Diminut. de D	Atro-		Aggrandis-	
	l'A.V.	phie à		sement de	Adénome
	C.V.O.D. Reste	bords nets		la selle	
	1 plage na				Chromophobe
	sale sup. G	Déco-		Effondre-	trabecu-
	C.V.O.G. Scoto	loration		ment des	laire
	me para-	temporale		sinus sphé-	
	central	discrète		noidaux	
	temporal				
	inférieur				

		D et G			
épha-	Hémianop-	Papilles		Dilatation	
ées	sie tempo-	pâles dans			Adénome
	rale G	leur sec-		en ballon	
		teur tempo			chromopho-
ausées	(Encoche)	ral. Léger		de la selle	be.
		flou des			

	Vue trou-	bords	Paralysie	Effondrement	
éphalées	ble. Pas		du VI gau	de la plate	Adénome
	d'altéra-	R.A.S.	che appa-	forme sel-	chromopho-
omisse-	tion du		rue à l'a-	laire prédo	be.
ents	C.V.		ge de 9	minant à G	
			ans. Etie	Ballonnement	
			logie ?	de la selle	

	O.G. Hemia-			Selle ap-	
	nopsie tem			platie. Sou	Adénome
	porale com	Normal		lèvement	Chromopho-
	plète. O.D.			des tempo-	be à cel-
	Rétr ^t concent			rales ant.	lules
	Av: D= 1/2			à l'arté-	claires
	G: 1/10			riog.	

				Selle aug-	
	V.O.G.D.			mentée de	
	9/10			volume	Adénome
		Normal		Grosses	chromopho-
	C.V.			apophyses	be
	Norm.			clincides	
				ant. Lame	
				quadrilatée	
				applatie	

	C.V. Ampu-			Selle très	Adénome
	tation bi-			augmentée	eosinophile
	temporale	Norm.	Céphalées	et ballon-	avec plages
	AVOD : 4/10			née. Bec ar	de dégéné-
	AVOG : 7/10			mégalyque	rescence

	Hémianopsie			Selle énor-	
	bitemporal	Papilles		me. Lame	Adénome de
	C.V.O.D.	pâles et		quadrila-	type in-
épha-	atteinte	atrophiques		tère éro-	term. liai-
lées	du secteur	à D reste		dée	re
	temp. et na	que quadr.			
	sal inf. CV	sup. ext. à			
	OG: at. sect	G, Les 2 in-			

Y.	Age	Premiers	Signes	Cliniques	Endocriniens
	Sexe	signes			
			Peau et	Morphologie	Org. Génitaux
VIII	48	Amenorrhée	Cheveux	Aspect	
		Galactorrhée	secs et	acroméga-	
		Engraissement	raides	loïde	
St Et.	F.		Peau pâle	Obésité	
			et infil-	légère	
			trée		
IX	19	Diminution			
		de l'A.V.			
K.E.	H.				
X	40	Asthénie	Paleur jau-	Léger excès	Impuissance
			nâtre. Rides	du diamètre	Testicules
		Impuissan-	nombreuses	bitrochan-	diminués de
		ce	et fines	terien	volum -
Dev.	H.		du visage.		mous
		Anémie	Cheveux		
			secs. Fins		
			Barbe rare		
XI	40	Troubles du	Peau pâle.	Nanisme	N'a jamais
		développe-	fine. Rides		été réglée
		ment soma-	Sourcils	harmonieux	Org. génit-
		tique	absents. Ab-		taux infan-
H.J.	F.		sence de	Taille :	tiles.
		Impubérisme	poils ax.	1 m 28	
			et pub.		
			Cheveux secs	Poids :	
			très fins		
			dépigmenta-		
			tion.		
XII	49	Baisse	Paleur jau-	Longiligne	Verge Norm.
			nâtre du vi-	Macroskelie	Scrotum pe-
			visage. Ri-	Maigreur	tit, peu
			des accen-	Bassin lar-	plissé- Tes-
			tuées. Régu-	ge	ticules pe-
		de l'A.V.	ments pâ-	Eunuchoi-	tits- mous
D.E.	H.		les et	disme.	Rapp.
			atrophiques		norm
			Pilosité		
			presque ab-		
			sente Pl		

Signes de Tumeur hypophysaire (ou de la région hypophysaire)

Signes d'H.I.C.	Vision C.V.	Fond d'oeil	Autres signes neur.	Radio	Anatomie
		Papilles			
	Réduction du champ	à bords nets	Céphalées	Destruction totale de la selle	Volumineux adénome mixte
		Veines un peu dilatées	coma		
	Hémianopsie temporale gauche			Effondrement de la plate-forme sellaire à prédominance G.	
	Rétrécissement du champ restant			Calcifications	
	A.V. réduite à D : de 5/10	Atrophie papillaire			
	à G : de 3/10	re bilat.		Selle normale mais calcifications supra sellaires	Cranio-pharyngiome
	Hémianopsie bitemporale	prédominant sur le secteur temporal inf. gauche	Céphalées		
Céphalées avec paroxysmes		Rétrécissement concentrique à G : papilles pâles horizontales sup. à droite		Aggrandissement important de la selle	Cranio-pharyngiome
		Hémianopsie latérale Homonyme gauche respectant le point de fixation		Calcifications intra et supra sellaires	
		V.O.D. : 0	G : Norm.		
		V.O.G. : 2/3			

En ce qui concerne nos 12 malades les données essentielles sont schématisées dans le tableau N° I

a) - Nous voyons que sur les 5 adénomes chromophobes (I à V) 3 seulement (I,II,III) présentaient des signes nets d'hypopituitarisme. Ils avaient en particulier cet aspect si spécial de la peau et des phanères sur lequel a insisté encore récemment le Professeur DECOURT (12)

- pâleur avec décoloration des zones normalement pigmentées (aréoles mamelonnaires , organes génitaux)

- atrophie plus ou moins poussée du derme, avec de nombreuses rides fines notamment au visage ; parfois un certain degré d'infiltration.

- cheveux soyeux et fins, parfois secs.

Dans leur morphologie générale on notera une légère tendance à l'adipose à disposition féminine chez deux hommes (I,II), et un aspect eunuchoidé peu marqué chez une femme (III).

Pour les deux autres adénomes chromophobes on remarquera que l'un d'entre eux (V) présentait un aspect acromégaloïde : nez saillant, prognatisme, cyphose dorsale.

Par contre tous présentaient des signes oculaires plus ou moins marqués, concernant tant l'acuité visuelle que le champ et le fond d'œil. Une de nos malades (III) avait en outre une paralysie du moteur oculaire externe gauche apparue vers l'âge de 8 ou 9 ans. D'emblée totale elle n'a jamais regressé, ne s'est accompagnée d'aucun autre trouble de la motilité. Il est difficile de penser qu'elle soit en rapport avec la tumeur alors que les manifestations glandulaires ne sont apparues que depuis 3 ans et demi.

Ils présentaient également, sans aucune exception, des signes radiologiques allant du simple élargissement de la selle jusqu'à l'effondrement total de la plate-forme sellaire.

b) - Un de nos malades (VI) présentait un tableau d'acromégalie typique et l'intervention permit de découvrir un adénome éosinophile. Cette malade avait en outre une hypertrichose particulièrement accentuée, réalisant un aspect de virilisme. Notons à ce propos que l'hypertrichose n'a pas regressé

après l'intervention ce qui a entraîné la recherche d'une éventuelle tumeur surrénalienne ; recherche qui s'est avérée vaine jusqu'ici.

c) - Quant aux malades atteints d'adénome mixte, l'un d'eux, une femme de 48 ans (VIII), avait d'abord présenté des signes d'une acromégalie débutante. Le tableau clinique devint par la suite celui d'un hypopituitarisme extrêmement sévère, allant jusqu'au coma. L'aspect acromégaloïde d'ailleurs léger, avait persisté mais ne progressait plus.

L'autre malade (VII) n'avait cliniquement, aucun signe attribuable aux endocrines. Les signes oculaires, isolés, furent rattachés à leur cause par la radiographie qui montra des modifications considérables de la selle.

d) - Enfin 4 de nos malades étaient atteints d'un craniopharyngiome (IX, X, XI, XII). Il n'est pas sans intérêt de noter qu'un seul d'entre eux avait moins de 20 ans (IX), les autres ayant 40 ans ou plus, alors que classiquement le craniopharyngiome se verrait plus volontiers chez l'enfant et l'adolescent. Tous ces malades avaient des signes d'hypopituitarisme à des degrés divers, mais particulièrement nets pour 3 d'entre eux (X, XI, XII). De plus notre malade XII était longiligne, maigre, les os saillants ; il avait un diamètre bi-trochanterien assez large, ainsi qu'une macrosphélie évidente ; ces deux derniers caractères, illustrés par le morphogramme D.D. le faisaient classer dans les eunuchoïdes, d'autant que l'examen des bourses révélait de petits testicules mous.

Une autre malade (XI) était très petite de taille (1m,28) mais l'harmonie des proportions la faisait classer dans les nanismes hypophysaires. Elle présentait en outre un impubérisme évident.

Tous nos malades atteints de craniopharyngiome avaient des troubles oculaires cliniques et instrumentaux, de même d'ailleurs que des signes radiologiques ; en effet, à côté de modifications plus ou moins prononcées de la selle elle-même, ils avaient tous des calcifications intra ou supra-sellaires qui ont été visibles soit sur les radiographies standard soit sur les tomographies de la région sellaire.

Telle est la présentation globale, schématique de nos douze cas de tumeur hypophysaire. Avant d'aborder l'étude

systématique de leur fonctionnement cortico-surrénal, nous voudrions les présenter rapidement sous un angle particulier, celui de l'état fonctionnel de l'anté-hypophyse.

Pour cela nous utilisons un certain nombre de critères cliniques et biologiques que nous avons voulu choisir pour leur caractère représentatif des sécrétions endocrines hypophysaires.

Pour certains d'entre eux ce caractère représentatif est dans l'ensemble incontesté :

C'est notamment le cas de la peau dont le degré d'atrophie et de dépigmentation a une valeur certaine comme test hypophysaire.

Il en est de même pour la morphologie générale qui, dans des cadres donnés (déformations acromégaloïdes, nanisme harmonieux par exemple) peut être considérée comme un témoin d'une certaine activité hypophysaire.

Enfin devant un état génital anormal, il est certain que le dosage des Folliculo-Stimulines-Hypophysaires, actuellement réalisable biologiquement, permet d'établir (ou de réfuter) son étiologie hypophysaire.

Quant au taux du phosphore minéral du plasma, il est admis qu'il représente un reflet de la sécrétion de l'hormone somatotrope ; ceci bien entendu en dehors d'autres affections telles une néphropathie ou un dysfonctionnement parathyroïdien.

Pour les autres il est évident que leur fidélité vis à vis des sécrétions antéhypophysaires est beaucoup plus contestable. C'est le cas de l'état général, de la glycémie et du test d'hyperglycémie provoquée au sucre.

Nous les faisons cependant figurer dans nos critères parce qu'il est admis que l'hypophyse intervient dans une certaine mesure, directement ou indirectement, dans leur régulation. A cet égard, le choix du métabolisme de base a été guidé par le fait que l'on admet que l'hypophyse intervient directement dans les oxydations cellulaires. D'ailleurs dans les hypopituitarismes on a vu (12) qu'une diminution importante du métabolisme pouvait exister avec une fixation thyroïdienne de l'iode radio-actif dans les limites normales, ce qui tend à prouver que la diminution du métabolisme de base n'est pas seulement en rapport avec le degré d'insuffisance thyroïdienne.

nous d'accorder une valeur à un élément pris isolément. Nos critères ne sont valables que dans leur ensemble, dans un contexte. Ainsi pourrions-nous dire quand un malade présente une peau fine, atrophique et pâle, un état général mauvais, des testicules petits et mous, un taux de P.S.H. bas, un T.B. très inférieur à la normale et une courbe d'hyperglycémie provoquée plate, qu'il est en état de Panhypopituitarisme.

De même dans les hypo ou hyperpituitarismes dissociés nous nous basons pour établir la divergence sur plusieurs éléments.

Le tableau N° II donne les valeurs des différents critères compte tenu de l'âge, chez nos 12 malades, ainsi que les conclusions concernant l'état fonctionnel de l'hypophyse lorsqu'elles ont été possibles. Elles l'ont été dans 8 cas.

- Il y en a 4 où se trouve réalisé un panhypopituitarisme (II, X, XI, XII). Le début lointain du développement de la tumeur explique que dans les cas XII et XI ce tableau d'hypopituitarisme global soit complété par un eunuchoidisme (XII) et un nanisme (XI).

- Dans le cas de notre malade VIII le tableau de panhypopituitarisme n'était troublé que par un léger aspect acromégaloïde dont l'apparition avait d'ailleurs inauguré la maladie. Mais il était depuis longtemps stationnaire lorsque se sont installés tous les autres signes d'hypofonctionnement.

- A l'opposé la malade VI présentait des signes d'hyperpituitarisme essentiellement somatotrope ; mais d'autres stimulines hypophysaires étaient également sécrétées en excès quoiqu'à un moindre degré, comme en témoignent notamment l'hypercorticisme et l'élévation du métabolisme de base.

- Deux autres malades présentaient selon toute apparence une dissociation dans les sécrétions antéhypophysaires. Chez le malade V il s'agissait surtout d'un hyperfonctionnement somatotrope, celui-ci pouvant expliquer à lui seul l'élévation du métabolisme de base et l'allure para-diabétique de la courbe d'hyperglycémie provoquée. Il y avait sans doute aussi un léger excès d'A.C.T.H. dont les témoins seraient l'obésité à prédominance tronculaire et la vergeture constatée au dessus du pli de l'aîne à droite. Mais la sécrétion des stimulines

N ^o es	I	H.F.	II	T.A.	III	P.L.	IV	D.C.	V	V.J.
Ob.rvat.										
Ag. Sexe	45	H	48	H.	27	F.	66	F.	27	H.
Etat Général	Anorexie Frilosité Bradycardie	Asthénie Anorexie Amaigriss. Frilosité	Asthénie Amaigriss. Frilosité						Bon	
Peau	Pâleur	Faciès	Peau pâle						1	
Teint	Dépigmen- tation	pâle bouffi rides	et atrophique						vergeture	
Morpholo- gie			légèrement eunuchoïde						Aspect acroméga- loïde	
Etat génital	Impuissance volume normal		(Galactorrhée) organe atrophique							
F.S.H.	inf. à 5 U.S.	inf. à 5 U.S.	inf. à 5 U.S.						comprisen- tre 5 U.S. et 25 U.S.	
Phosphore		36 mgr ^o /100	42						35 - 37	
M.B.	- 24 %	- 24,83 %	- 4,51 %						+ 24 %	
Glycémie		0,90							1,45	
Hypergly- cémie provoquée Sucre										
0'		0,90							1,47	
30'		1,36							2,14	
60'		1,32							2,41	
120'		0,90							1,70	
180'		0,90							0,98	
Conclu- sion.		Panhypopi- tuitarisme	hypopi- tuitarisme dissocié						hyperpi- tuitaris- me disso- cié	

VI Ven.	VII T.E.	VIII St Et	IX R.E.	X Dev.	XI H.J	XII
22 F.	53 H.	48 F.	19 H.	40 H.	40 F.	49
Bon		Episodes comateux		Asthénie: physique: et psy- chique.		Amaigris- sement Fatigabi- lité
hyper- trichose		Pâleur Infiltra- tion		Pâleur Rides Infiltra- tion	Peau pâle: fine ridée atrophie- que	Pâleur peau vi- reus. atro- phique.
Acromé- galie		Acroméga- loïde, lé- gère obé- sité.			Nanisme	Eunuchoi- disme.
Clitoris (peu)				Testicu- les dimi- nués de vol. mous.	Impubéris- me	
5 (FSH) < 4 QUS	> 25 US	< 6 US		< 5 US	< 3 US	< 5 US
40	26 - 30	33		31,5	35	
+ 4,85 %	- 25,5%	- 32%		- 10 %	- 19,5 %	- 20,77%
+ 16 %						
0,94	1,01	0,95	0,88	0,92	0,72	0,93
0,94	1,01	0,97		0,92	0,73	0,93
1,30	1,82	1,21		1,55	1,01	1,07
1,26	2,26	1,32		1,73	1,21	1,03
1,07	1,33	1,34		0,84	1,15	0,93
0,91	1,20			0,84	0,85	0,89
Hyper- pituita- risme	Hypopitué d'abord dissocié puis glob.			Panhypo- pituita- risme	Panhypopitué Nanisme Impubéris- me	Panhypo- pituit. Eunuchoid.

Enfin chez la malade III il y avait de même un tableau dissocié, mais une nette prédominance de l'hypofonctionnement. La note discordante était donnée par la galactorrhée et l'élévation du phosphore minéral à 42 mg pour 1000. Cette galactorrhée était d'autant plus étrange que la malade n'avait pu, l'année précédente allaiter son enfant.

Au total on voit combien est variable le retentissement sur le fonctionnement de l'hypophyse d'une tumeur développée dans son sein ou dans ses parages immédiats :

Tantôt ce sont les cellules tumorales elles-mêmes qui déterminent le tableau clinique laissant persister une sécrétion suffisante dans le reste de la glande (forme dissociée : hyper + normal)

Tantôt la tumeur tout en sécrétant pour son propre compte, gêne la sécrétion des autres cellules (hyper S.T. + hypo),

Tantôt, n'ayant aucune propriété sécrétoire (craniopharyngiome, adénome chromophile), la tumeur gêne la sécrétion des cellules soit dans leur totalité soit de façon fragmentaire.

=====

- EXPLORATION SYSTEMATIQUE DE LA CORTICO-SURRENALE -

Après avoir ainsi présenté nos malades schématiquement sur le double plan de la pathologie générale et de l'endocrinologie anté-hypophysaire, nous abordons le fond même de notre sujet ; l'exploration systématique des cortico-surrénales au cours des tumeurs de la région hypophysaire. Nous ferons cette exploration sans tenir compte du contexte clinique, en sachant seulement qu'il existe une tumeur de l'hypophyse.

Elle est nécessairement double : clinique et biologique. Pour cette dernière il sera évidemment tenu compte de l'âge et du sexe.

Au point de vue CLINIQUE

On sait que la pathologie cortico-surrénalienne comprend sur le plan séméiologique un certain nombre de grands signes dont les plus importants sont :

- tout d'abord l'ASTHENIE. Le rôle de celle-ci dans la maladie d'ADDISON par exemple est bien connu. Les caractères particuliers de cette asthénie, à type de fatigabilité rapide et exclusive de toute atteinte neurologique, sont également connus de tous.

- Ensuite les modifications de la TENSION ARTERIELLE. Leur importance en pathologie surrénalienne est fondamentale ; l'hypercorticisme pathologique ou thérapeutique s'accompagne à peu près constamment d'hypertension artérielle. A l'inverse

l'insuffisance cortico-surrénalienne, qu'elle soit aiguë comme dans le syndrome de Waterhouse-Fredericksen, ou qu'elle soit lente comme dans la maladie d'Addison, comporte toujours une hypotension. On sait que ces perturbations tensionnelles sont en partie explicables par les modifications de la masse sanguine qu'entraînent les hormones cortico-surrénales par l'intermédiaire de leur action sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes.

Certes, dans des affections telles que les tumeurs de l'hypophyse qui peuvent retentir sur toutes les glandes endocrines

et sur tout l'organisme du fait même de la position de l'anté-hypophyse comme glande de commandement on ne saurait accuser exclusivement la cortico-surrénale d'une asthénie, d'une hypo ou hypertension. Les gonades, la thyroïde, peuvent entrer dans le déterminisme d'une asthénie, et, à un moindre degré toutefois des modifications tensionnelles. Il est certain cependant que la cortico-surrénale en assume la part la plus importante.

- Enfin, sans tenir compte d'autres éléments qui pourraient être rattachés à la surrénale, il nous arrivera de mentionner des signes particuliers tels l'hypertrichose et les vergetures, parce que deux de nos malades présentaient chacun un de ces signes.

L'existence de un ou plusieurs de ces grands signes au cours des tumeurs de l'hypophyse apparaît comme extrêmement fréquente

1) - Dans les descriptions classiques d'adénome chromophile l'asthénie et l'hypotension sont considérées comme des signes importants et fréquents (1,9). Leur degré est variable mais toujours appréciable. L'asthénie va de la simple fatigabilité à l'effort, jusqu'à l'impossibilité de faire un mouvement de quelque importance. L'hypotension est le plus souvent modérée, se situant autour de 10,12 pour le maxima chez des sujets de 40 ans ou plus, et pouvant atteindre des chiffres de 8 ou 9. NURNBERGE et KOREY (28) trouvent des signes attribuables à la surrénale dans 42 % de leurs cas (sur 117), leurs critères étaient essentiellement l'asthénie ou la fatigabilité rapide et l'hypotension permanente ou posturale.

2) - Dans les craniopharyngiomes l'hypocorticisme clinique est peut-être aussi fréquent que dans les adénomes chromophobes. De nombreux auteurs l'ont signalé et il était particulièrement net chez la malade de Pisani (29), jeune fille de 23 ans qui accusait une asthénie marquée empêchant tout effort aussi faible soit-il, et entraînant une somnolence tenace. Elle présentait également une "asthénie" cardio-vasculaire avec ten-

sion artérielle à 9,5/7, une bradycardie avec coeur sourd, le pouls, régulier, était difficilement perceptible. Notons également qu'il y avait chez cette malade une dépilation totale, axillaire et pubienne, ce qui est certainement attribuable à la déficience cortico-surrénalienne.

De même dans une observation d'INGRAHAM F.D. et SCOTT (26) on remarquait, après une récurrence, un grand syndrome d'insuffisance glandulaire ou la surrénale se manifestait par l'asthénie progressive avec grande fatigabilité.

D'autres auteurs (27) ont trouvé une insuffisance surrénalienne dans une proportion notable de leurs cas. Ils interprètent l'hypotension artérielle qui était particulièrement évidente comme un signe pouvant relever à la fois de la surrénale et de l'hypothalamus.

D'une façon générale les adénomes chromophobes et les craniopharyngiomes lorsqu'ils entraînent des signes endocriniens s'accompagnent d'une insuffisance cortico-surrénale à quelque degré que ce soit.

Cette insuffisance peut être purement fonctionnelle, due au manque d'A.C.T.H. hypophysaire. Parfois cependant elle devient véritablement organique : c'est le cas dans les tumeurs évoluant depuis longtemps, et l'examen anatomique des surrénales dans ces cas montre fréquemment une involution notable des glandes, parfois même une atrophie complète (18)

3) - Dans l'acromégalie des signes attribuables à la cortico-surrénale sont également fréquents. L'hirsutisme ou tout au moins un certain degré d'hypertrichose presque constamment noté dans l'acromégalie de la femme (13, 30) sont des signes d'hypercorticisme. Les modifications de la voix qui prend un timbre grave, rauque, sont diversement interprétées suivant les auteurs : signe de virilisme cortico-surrénal (13) ou modifications propres au syndrome acromégalique (30). On a également noté une certaine tendance androïde (13) objectivée par le morphogramme, de même que certains éléments du syndrome de CUSHING : obésité tronculaire, aspect pléthorique, hypertension artérielle, diabète, ostéoporose (30).

Cependant, à l'opposé de ces signes d'hypercorticisme, l'asthénie est extrêmement fréquente au cours de l'acromégalie. Il est rare qu'elle soit absente à un stade avancé de la maladie (30). Son interprétation est délicate puisqu'elle ne s'accompagne que rarement de signes biologiques d'insuffisance cortico-surrénale. Il est vrai qu'il faut aussi tenir compte d'un diabète éventuel.

également fréquent au cours de l'acromégalie.

Exceptionnellement la grande insuffisance a été constatée. Un cas récent de KUMMEL, BAER, HOLLISTER et KOLL a été signalé par RAMBERT (30).

Les constatations anatomiques vont le plus souvent dans le sens d'un hypercorticisme. La découverte de surrénales hypertrophiées à l'autopsie d'acromégales est banale (13, 30), on peut même trouver un ou plusieurs adénomes de taille variable.

Tous ces faits s'expliquent par l'hypersécrétion d'A.C.T.H. dont les travaux récents ont établi que l'origine était les cellules éosinophiles de l'anté-hypophyse.

En ce qui concerne nos malades, l'examen du tableau N° III montrera que des signes relevant de la cortico-surrénale ont été notés dans la quasi-totalité des cas.

L'hypotension est particulièrement fréquente, elle existe 8 fois sur les 12 cas. Il s'agit d'une hypotension dans l'ensemble relativement importante, compte tenu de l'âge des malades. C'est ainsi que l'on notait chez notre malade I âgé de 40 ans, une tension habituelle à 10 - 6 avec parfois quelques variations autour de ces chiffres, plus souvent en dessous. Le malade XII, un homme de 49 ans avait aussi ces mêmes chiffres. L'hypotension était très marquée chez deux des malades (III et VIII) où l'on relevait comme chiffres habituels 8 - 6 et 8,5 - 5. Elle était d'autant plus remarquable chez la malade VIII (48 ans) qu'on avait relevé quelques années auparavant une hypertension dont la maxima atteignait 17 à 40 ans et continuait de s'élever progressivement pour atteindre 21 à 47 ans, quelques mois avant l'installation du grand syndrome d'insuffisance glandulaire. Cette hypotension s'accompagnait d'assourdissement des bruits du coeur avec pouls petit et rapide, et l'on remarquait que le moindre effort entraînait une dyspnée importante.

L'asthénie accompagnait presque toujours l'hypotension et lui était dans l'ensemble remarquablement proportionnée. Nos malades III et VIII avaient les plus fortes asthénies, la première était rapidement épuisée lorsqu'on lui demandait de répéter un geste simple : dans la position debout elle manifestait au bout de quelques minutes des signes évidents de fatigue.

Quant à la seconde, son asthénie avait débuté de façon progressive quelques années auparavant, atteignant à la veille de l'hospitalisation un degré extrême la confinant au lit.

Notre malade X avait lui aussi une asthénie très importante qui avait été d'ailleurs un des signes de début de sa maladie.

A l'opposé de ces manifestations d'insuffisance cortico-surrénale, bien peu de nos malades présentaient des signes d'hypercorticisme.

Il en existait de manière évidente chez une seule (VI) : l'hypertrichose extrêmement importante s'accompagnait de vergetures pourpres sur les flancs et la racine des cuisses, et d'une obésité cependant modérée. Ces signes allaient de pair avec une tendance générale au virilisme comme on témoignait une allure androïde du morphogramme et la légère hypertrophie clitoridienne.

Enfin chez une autre malade il existait une seule vergeture au dessus du pli de l'aîne à droite.

N°	Asthénie	Hypotension	Hypertension	hypertri- chose	Vergetu- res	
I H.F.		+	+			Adén. chrom.
II T.A.	+	+	+			Adén. chrom.
III P.L.	+	+	+			Adén. chrom.
IV D.C.						Adén. chrom.
V V.J.					+	Adén. chrom.
VI Ven.				+	+	Adén. Eosi- nophi.
VII T.E.			+			Adén. mixte
VIII St.Et.	+	+	+			Adén. mixte
IX K.E.						crani- pha- ryng.
X Dev.	+	+	+			crani- pha- ryng.
XI H.J.			+			crani- pha- ryng.
XII D.E.	+		+			crani- pha- ryng.

L'examen du tableau III montre en outre un fait important : l'insuffisance cortico-surrénale s'observe pour notre série dans les craniopharyngiomes et les adénomes chromophobes.

Un adénome du type intermédiaire s'accompagnait d'un hypocorticisme important (VIII) ; un autre du même type (VII) n'avait qu'une légère hypotension, tandis qu'un adénome chromophobe un signe isolé d'hypercorticisme ; ce malade avait d'ailleurs un aspect acromégaloïde net.

Notre seul cas d'adénome éosinophile avec acromégalie typique s'accompagnait d'un hypercorticisme évident.

Nous retrouvons d'ailleurs sensiblement les mêmes différences à propos de l'exploration biologique.

- EXPLORATION BIOLOGIQUE -

Il est classique de distinguer 3 groupes d'hormones cortico-surrénaliennes :

1) - Les Minéralo-corticoïdes

possédant une chaîne latérale en C17 et un carbone 11 libre, dont le type est la DESOXY-CORTICOSTERONE.

2) - Les Gluco-corticoïdes

possédant toujours une chaîne latérale en C17, et un atome d'oxygène en C11. Les plus importants de ce groupe sont :

- La CORTISONE ou 11-dehydro 17-hydroxycorticostérone
- L'HYDROCORTISONE ou 17-hydroxycorticostérone

3) - Enfin des Stéroïdes à action sexuelle (androgènes

surtout) n'ayant pas de chaîne latérale en C17. Le type en est l'adrénostérone.

On sait que la schématisation suivant laquelle chaque groupe d'hormones exercerait son action dans des secteurs bien déterminés commence à s'atténuer quelque peu et que l'on est conduit actuellement à envisager plutôt des actions mixtes (sauf peut-être pour le dernier groupe).

Quoiqu'il en soit l'exploration biologique de ces sécrétions hormonales se fait de plusieurs manières :

- 1- Exploration du métabolisme hydro-minéral, essentiellement par le dosage des électrolytes.
- 2- Recherche et dosage dans les urines des produits de transfor-

mation des différentes hormones surrénaliennes. C'est le procédé le plus important, celui qui donne les renseignements les plus utiles.

3 - D'autres méthodes sont possibles sur lesquelles nous n'insisterons pas.

Par ailleurs, ce que l'on sait de la commande humorale de la sécrétion surrénalienne permet de comprendre l'intérêt du test de THORN à l'A.C.T.H. Celui-ci fournit deux ordres de renseignements :

- Renseignements sur les facultés de réponse du cortex surrénal en dosant les hormones dans les urines après administration d'A.C.T.H.

- Renseignements sur l'état fonctionnel de l'hypophyse car si une insuffisance cortico-surrénale constatée avant l'injection d'A.C.T.H. disparaît après celle-ci, on peut en conclure qu'elle était due à un défaut de sécrétion d'A.C.T.H. par l'antéhypophyse, ou à un manque de stimulation de l'A.H. par les centres nerveux de commande.

- EXPLORATION DES ELECTROLYTES -

Elle consiste à doser dans le sang les principaux électrolytes : Chlore, Sodium, Potassium. Pour certains on pourra faire le dosage séparément dans le plasma et les globules.

Nous serons brefs sur cette méthode car elle ne permet pas d'obtenir les renseignements qu'on serait en droit d'en attendre selon les données théoriques. On sait que même dans la maladie d'ADDISON les perturbations électrolytiques ne sont probantes que lors des grandes poussées d'insuffisance cortico-surrénale. C'est alors seulement qu'on peut observer le grand syndrome d'hypochlorémie, d'hyponatrémie et d'hyperkaliémie ; celui-ci pouvant entraîner des troubles électrocardiographiques. En dehors de ces poussées les chiffres sont peu modifiés et ne permettraient pas de conclure si l'on ne disposait pas d'autres méthodes plus sensibles et plus fidèles. Il en est de même au cours des tumeurs de l'hypophyse où les poussées aiguës de grande insuffisance surrénale ne sont que très rarement constatées ; et quand un hypercorticisme est réalisé il ne se traduit que rarement de façon évidente sur les chiffres d'électrolytes.

Le tableau N° IV donne les chiffres trouvés chez nos malades dans les cas où ils ont été dosés valablement.

Rappelons d'abord que les taux normaux des électrolytes peuvent être établis schématiquement de la manière suivante :

chlore	= 3,50 à 3,70 grammes pour 1000
chlore globulaire	= 1,80 gr. pour 1000
chlore plasmatique	= 3,60 gr. pour 1000
Sodium	= 3,20 à 3,35 gr. p. 1000
Potassium	= 0,180 à 0,220 gr. p. 1000

TABLEAU N° IV

ELECTROLYTES EN GRAMMES POUR
MILLE

N° des Obs.	Chlore globul.	Chlore plasm.	Sodium	Potassium
I		3,70	3,65	0,207
II		3,95	3,05	0,205
III		3,69	3,15	0,215
IV				
V				
VI		3,72	3,38	0,197
VII		3,78	3,25	0,180
VIII	1,63	3,23	2,60	0,140
IX				
X		3,90	3,55	0,170
XI	2,10	3,80	3,70	0,21
XII		3,75	3,20	0,195

1591

Ainsi voyons-nous que dans un seul cas (VIII) il y avait des perturbations franches. Un taux de sodium à 2,6 gr. est en effet bas, de même que 3,25 gr. de chlore plasmatique, encore que le chiffre de chlore globulaire 1,63 s'approche des limites normales. Quant au potassium, il est perturbé dans le sens opposé à celui que l'on constate habituellement dans les insuffisances surrénales.

Tous les autres chiffres se trouvent sensiblement dans les limites normales, parfois même un peu élevés, ce qui ne manquait pas d'être frappant chez des malades qui par ailleurs avaient une asthénie et une hypotension importante (III, X).

Le dosage des électrolytes dans le sang s'avère donc de peu d'intérêt dans l'exploration des surrénales au cours des tumeurs de l'hypophyse. Peut être serait-elle plus explicite si on la faisait dans l'urine. Nous avons pratiqué cette méthode chez plusieurs de nos malades mais les résultats sont trop fragmentaires pour que nous en fassions cas ici.

DOSAGE DES STEROIDES URINAIRES

Nous avons dit que c'est la méthode essentielle, celle dont les renseignements sont les plus fidèles.

Certains dosages ont été pratiqués de façon systématique par de nombreux auteurs au cours des tumeurs de l'hypophyse. Cependant jusqu'à ces dernières années on n'employait que deux méthodes :

- Celle de CAHEN et SALTER utilisant la réaction de ZIMMERMANN, qui dosait les 17-Cétostéroïdes.
- La méthode de TALBOT qui ne dose qu'une petite fraction des stéroïdes oxygénés sur le carbone 11. Cette méthode utilise la fonction réductrice de ces stéroïdes qui les assimile à des sucres, et permet de les doser comme tels par une réaction colorimétrique caractéristique (arseno-molybdate de cuivre par exemple) (6).

Bien qu'elles soient ainsi relativement restrictives il est intéressant de noter les résultats qu'elles ont donnés aux différents auteurs, dans un but comparatif.

- On sait que les 17-C.S. représentent la forme d'élimination des stéroïdes ne possédant pas de chaîne latérale en C17, c'est-à-dire essentiellement les androgènes. Ils comprennent en outre un petit nombre de stéroïdes oxygénés en C11 (25). Quoiqu'il en soit leur origine est double :

- surrénalienne chez la femme et l'on peut considérer que le chiffre normal de 9 millig. par 24 heures constaté chez celle-ci provient exclusivement de cette source.

- surrénalienne et testiculaire chez l'homme. Le chiffre normal chez celui-ci est de 14 à 15 millig. par 24 heures dont 9 proviennent comme chez la femme du cortex surrénal.

Ainsi les chiffres bas chez la femme pourront être interprétés comme significatifs d'une insuffisance surrénalienne tandis que chez l'homme ils n'auront cette signification sans équivoque que si leur taux descend au-dessous de 5 milligrammes.

- Quant à la méthode de TALBOT elle fournit un chiffre normal variant entre 0,18 et 0,40 millig./24 h. avec une moyenne de 0,25. Les chiffres sont légèrement élevés chez l'homme que chez la femme. (6)

Divers auteurs appliquant ces méthodes au cours des tumeurs de l'hypophyse ont relevé les résultats suivants :

- Camus (6) trouve des chiffres de 17.C.S. extrêmement bas dans tous ses cas de craniopharyngiome. Sans tenir compte du malade chez qui le dosage a été effectué après l'intervention, ils se situent entre 0,5 millig. et 1,2 millig./24 heures et ce sont des chiffres qui ont été vérifiés par deux ou plusieurs dosages. Les mêmes constatations sont faites pour les adénomes chromophobes ou les éliminations n'atteignent que 0,5 à 3 millig. par 24 heures.

La différence entre les éliminations des acromégales et celles des malades atteints de craniopharyngiome ou d'adénome chromophobe est particulièrement saisissante dans ce même travail : en effet on relève chez les acromégales des chiffres très nettement supérieurs à ceux cités plus haut ; ils sont presque constamment au-dessus de 7 millig. par 24 heures, avec une fois 15,3 chez une femme et 20 millig. chez un homme. Des éliminations basses n'ont été constatées que dans 3 cas sur les 12 observations d'acromégalie.

La méthode de TALBOT dans l'exploration des 11-oxytéroïdes lui a donné des résultats beaucoup moins démonstratifs. Dans un cas d'adénome chromophobe il n'y avait que 0,08 millig./24 h. tandis que sur 7 acromégales chez qui le dosage a été pratiqué 6 avaient des chiffres se situant dans les limites normales, l'autre ayant 0,14 millig./24 h.

- D'autres auteurs (5, 8, 33) ont trouvé des résultats concordants tout au moins en ce qui concerne les 17-C.S. qui sont assez régulièrement bas au cours des adénomes chromophobes et des craniopharyngiomes.

- Diverses expériences chez des acromégales mettent encore en évidence la rareté des chiffres bas de 17-C.S. C'est ainsi que sur les 40 cas de SOFFER (cité par RAMBERT) (30), l'excrétion était normale dans 18 cas, légèrement élevée dans 11 cas et 11 fois légèrement abaissée. Dans son expérience personnelle le Prof. RAMBERT relève chez 12 acromégales une excrétion moyenne de 13,9 millig./24 h. avec des extrêmes de 27,1 et 2,9.

Une première conclusion s'impose donc par ces diverses expériences, à savoir que sur le plan biologique il existe presque constamment dans les adénomes chromophobes et les craniopharyngiomes une insuffisance surrénalienne, tandis que chez les acromégales les excrétions sont beaucoup plus souvent normales ou élevées que basse.

Au cours de ces dernières années des METHODES NOUVELLES ont fait leur apparition. Sans qu'on puisse dire qu'elles exploitent de façon parfaite l'excrétion urinaire des stéroïdes, il est certain qu'elles représentent un progrès considérable sur les anciennes.

TECHNIQUES UTILISEES CHEZ NOS MALADES

Tous les dosages ont été effectués au laboratoire de l'Ecole de Puériculture que dirige le Professeur M.F. JAYLE. Pour certains stéroïdes en particulier les 17-C.S. la méthode utilisée dérive de l'ancienne, avec quelques modifications personnelles du Professeur JAYLE. Pour les corticoïdes ce sont dans l'ensemble les méthodes récentes que l'on doit aux auteurs américains qui ont été elles aussi plus ou moins modifiées sur le plan technique.

1) - Pour les 17-Céto-stéroïdes ; la réaction de ZIMMERMANN est réalisée en chauffant à l'obscurité une partie aliquote de solution alcoolique de l'extrait urinaire en présence de métadinitrobenzène et en milieu potassique. La modalité de cette réaction qui est utilisée dérive de la méthode de CAHEN et SALTER, les conditions du chauffage sont très particulières (3, 23)

2) - Le dosage des corticoïdes (24) a été réalisé par trois réactions différentes :

a) Réduction du réactif de Folin utilisée par HEARD et SOBEL pour doser ce qu'il est convenu d'appeler les corticoïdes réducteurs ou les 11-oxy-stéroïdes.

b) Réaction de PORTER et SILBER qui utilise la coloration jaune développée en chauffant à 60° en milieu sulfurique concentré la cortisone ou l'hydrocortisone en présence

de phényl-hydrazine. La mesure se fait au photomètre à 410 mμ. Cette réaction est spécifique du groupement 17-21-dihydroxy 20-cétostéroïde.

c) Réaction de GORNALL et Mac DONALD, fondée sur la formation de dinitrophénylhydrazone avec les groupements cétoniques des stéroïdes en milieu chlorhydrique et méthylique. La réaction intéresse surtout les groupes cétoniques ayant une double liaison " α - β " conjuguée et le groupement 17-21-dihydroxy 20-cétostéroïde.

Toutes ces réactions ont été appliquées aux extraits chloroformiques urinaires après hydrolyse biologique (diastatique)

(Pour le détail technique de ces méthodes nous renvoyons aux différents exposés du Professeur JAYLE et de ses collaborateurs où l'on trouvera en outre une bibliographie complète concernant les articles originaux des auteurs anglo-saxons)

Nous rappellerons brièvement les résultats que fournissent ces diverses méthodes chez les sujets normaux (14) :

a) Pour les 17-Cétostéroïdes : chiffres peu différents de ceux vus précédemment

Hommes : 10 à 15 millig./24 h. avec une moyenne de 13 millig.

Femmes : entre 6 et 10 millig./24 h. avec une moyenne de 8 millig.

b) Le dosage des corticoïdes par la méthode de HEARD et SOBEL donne des résultats compris entre 1,1 et 2,1 millig. par 24 heures chez les adultes.

c) Les corticoïdes dosés selon la méthode de PORTER et SILBER :

Hommes : moyenne 7 millig./24 h.
extrêmes 4,5 et 12 millig./24 h.

Femmes : moyenne 3,5 millig./24 h.
extrêmes 2 et 5,5 millig./24 h.

d) Par la réaction de GORNALL et Mac DONALD on obtient :

Hommes : moyenne 14 millig./24 h.
 extrêmes 10 et 24 millig./24 h.

Femmes : moyenne 9 millig./24 h.
 extrêmes 7 et 12 millig./24 h.

Les résultats des dosages effectués chez nos malades sont représentés sur le tableau N° V.

Une première constatation s'impose à l'examen de ce tableau : les chiffres de I7-C.S. sont diminués avec une fréquence remarquable. Ils ont pu être dosés chez 11 des malades et dans 9 cas ils étaient abaissés. Il est à remarquer que cet abaissement est très important dans la plupart des cas, n'atteignant pas 3 millig. chez 5 des malades, et des quantités infimes chez les malades X (0,8 millig.) , VIII (1,3 millig.) et XI (1,4).

Les malades chez qui l'élimination atteint 4 millig. par 24 h. sont précisément ceux qui ne présentaient aucun signe clinique endocrinien (VII et IX) ou chez qui ces signes n'étaient apparus que depuis peu de temps (I).

Remarquons toutefois qu'une longue évolution n'est pas toujours nécessaire et qu'une tumeur de l'hypophyse peut entraîner rapidement après sa première manifestation une insuffisance surrénale importante comme le prouve le cas de notre malade X.

Les deux autres malades étaient des acromégales, l'un (VI) beaucoup plus franc que l'autre (V)

- Chez ce dernier, jeune homme de 27 ans, l'élimination était sensiblement normale.
- Elle était très nettement exagérée dans le cas VI.

Nous avons déjà parlé de cette malade qui présentait une hypertrichose importante et d'une façon générale un syndrome de virilisme évident.

TABLEAU V

DOSAGE des STEROIDES

N°	Cetost. mg/24 h.	C O R T I C O I D E S		
		mg/24 h.		
		LEAHY et SOBEL	PORTER et SILBER	CORNALL
I H.F.	4 - 3,5			
II T.A.	2,5		3,5	6,2
III P.L.	3,8		1,2	6
IV D.C.				
V V.J.	12	0,5		15,6
VI Ven.	22		10,6	
VII T.E.	4,9		1,8	
VIII St E.T.	1,3-2,5	0,22-0,63		
IX K.E.	4,3			
X Dev.	0,9		0,8	3,2
XI H.J.	1,4		0,78	2,3
XII D.E.	2		1	8,1

En ce qui concerne les corticoïdes nous constatons des faits sensiblement analogues.

- La méthode de HEARD et SOBEL n'a été appliquée que dans deux cas. Les chiffres y sont certes bas, mais on ne peut les considérer comme absolument probants, ils sont en effet assez proches des valeurs normales. Cette méthode tend d'ailleurs à être délaissée de plus en plus, sa spécificité ne serait pas aussi grande que celle des deux autres réactions.

- Les résultats de la technique de PORTER et SILBER sont nettement plus parlants. Elle a été réalisée dans 7 cas et les chiffres fournis sont diminués 6 fois, ceci dans des proportions très sensibles notamment chez les malades III, VII, X, XI, XII. Il est remarquable qu'il s'agisse là de :

- un adénome chromophobe
- un adénome mixte
- et trois craniopharyngiomes

Dans un cas nous avons relevé le chiffre de 10,6 millig. ce qui chez une femme représente une augmentation nette. Il s'agit de notre malade acromégale et androïde. Ainsi chez celle-ci l'augmentation parallèle des 17-C.S. et des corticoïdes témoignait d'une hypersécrétion globale, portant sur tous les stéroïdes, ce que traduisait d'ailleurs assez nettement la symptomatologie clinique.

- La technique de GORNALL et Mac DONALD a fourni également des chiffres abaissés dans 5 cas, mais dans des proportions moindres que la réaction précédente. Les éliminations les plus basses : 3,2 et 2,3 sont constatées chez les deux malades (X et XI) où les corticoïdes PORTER et SILBER et les 17-C.S. étaient les plus franchement diminués. Dans un cas (V) nous avons eu un chiffre normal (15, 6) ; il s'agissait d'un syndrome clinique d'acromégalie.

En conclusion nous avons observé dans notre série une diminution franche des éliminations stéroïdiques chez tous les malades atteints d'adénome chromophobe, d'adénome mixte ou de craniopharyngiome, tandis qu'elles sont normales ou élevées chez les acromégales. Nous constatons ainsi une concordance assez étroite dans l'ensemble avec des signes cliniques surrénaliens. (cf. tableaux III et V)

Depuis l'apparition de ces nouvelles méthodes certaines publications ont été faites concernant leur utilisation au cours des tumeurs de l'hypophyse. A cet égard nos observations ne font que compléter les données exposées par le Professeur DECOURT et ses collaborateurs, qui, étudiant l'hypopituitarisme de l'adulte, trouvaient, dans les cas où le syndrome était en rapport avec une tumeur, des chiffres bas de corticoïdes aussi bien par la méthode de HEARD et SOBEL que par celle de PORTER et SILBER (12).

Chez les acromégales, si les I7-C.S. sont habituellement augmentés, il n'en est pas de même des corticoïdes qui semblent rester généralement dans les limites normales. Dans une étude systématique chez 7 acromégales le Prof. DECOURT et ses collaborateurs (13) ont trouvé des I7-C.S. augmentés chez 4 malades du sexe féminin avec des maxima de I7 millig. et même 2I millig./24 h. chez une malade ; une autre avait une élimination à la limite supérieure de la normale. Chez les hommes de la série les chiffres n'étaient pas augmentés, mais un des dosages avait été pratiqué après l'intervention, et l'autre était un homme âgé et sensiblement cachectique. Les corticoïdes ont été trouvés normaux dans les 4 cas où ils ont été dosés. Ceci semble être la règle puisque d'autres auteurs, en particulier BROWNE et VENNING (30) trouvent chez 4 acromégales 3 fois une excrétion normale, elle est légèrement élevée dans l'autre cas. De son côté le Professeur RAMBERT sur une série de 6, constate une excrétion moyenne de I,735 millig./24 h. par la méthode de HEARD et SOBEL avec un chiffre extrême de 4,3 chez un acromégale diabétique.

De toute façon la différence essentielle subsiste :

La valeur fonctionnelle du cortex surrénalien des acromégales est généralement plus grande que celle des malades atteints d'adénome chromophile ou de craniopharyngiome.

Nous avons par ailleurs utilisé chaque fois que nous l'avons pu la technique de l'excitation du cortex surrénal par l'A.C.T.H. pour réaliser une exploration en quelque sorte dynamique.

Deux méthodes sont possibles :

- L'injection d'A.C.T.H. retard par voie intra-musculaire
- La PERFUSION d'A.C.T.H.

C'est cette dernière que nous avons adoptée. Elle apparaît la plus logique. On sait en effet que l'A.C.T.H. agit d'autant mieux que son action sur la cortico-surrénale est continue. Ceci explique que pour obtenir des effets identiques la voie intra-musculaire demande des doses totales infiniment plus élevées que la voie veineuse continue (25)

La technique que nous avons appliquée a été indiquée par THORN et ses collaborateurs en 1950 (14) :

- On pratique d'abord une première détermination des stéroïdes dans un premier échantillon d'urines de 24 heures
- On fait ensuite une perfusion veineuse de 25 unités d'A.C.T.H. diluées dans 500 cm³ de serum salé ou glucosé. La perfusion doit être lente et durer 8 heures. Les urines sont recueillies durant les 24 heures qui suivent la mise en place de l'aiguille ; les mêmes dosages y sont pratiqués.

Ces dosages sont effectués suivant les mêmes modalités que nous avons vues plus haut. On dose également la créatinine que l'A.C.T.H. ne modifie pas ; sa constance dans les deux échantillons permet de vérifier la correction des prélèvements.

Rappelons d'abord succinctement les résultats que fournit cette méthode chez les sujets normaux (14) :

- Chez les hommes :

- Les I7-C.S. passent en moyenne de 13 millig. à 19 mil. par 24 heures et l'augmentation absolue varie entre 4 et 10 millig. , ce qui correspond à une augmentation relative de 30 à 100 %
- Les corticoïdes GORNALL passent en moyenne de 14 à 20 par 24 h. L'augmentation absolue se situe entre 8 et 25 millig. ce qui donne 50 à 200 % d'augmentation relative
- Pour les corticoïdes PORTER et SILBER en moyenne de 7 à 20 millig./24 h., l'augmentation absolue entre 8 et 30 millig. ; l'augmentation relative de 150 à 300 %

- Chez les femmes :

- Les I7-C.S. montent de 8 à 14 millig./24 h. en moyenne, avec une augmentation relative de 50 à 100 %.
- Les corticoïdes GORNALL de 9 à 18 millig./24 h. en

absolue
moyenne ; l'augmentation de 3 à 16 millig. ; l'augmentation
relative de 50 à 150 %.

- Les corticoïdes PORTER et SILBER de 3,5 à 15 millig.
par 24 h. en moyenne avec des augmentations absolue
de 4 à 15 millig. et relative de 200 à 500 %.

Le tableau N° VI donne les résultats de cette
épreuve chez les 9 malades où elle a pu être faite :

- quatre des adénomes chromophobes
- l'adénome éosinophile
- un des adénomes mixte
- trois des craniopharyngiomes

1) - En ce qui concerne les 17-C.S. on voit que les augmenta-
tions relatives sont dans l'ensemble satisfaisantes.
Elles s'échelonnent en effet approximativement entre 50 et
100 %, dépassant même parfois les 100 % comme chez les malades
II et VII (plus de 200 %) et XII (110 %).

On constate par contre que l'augmentation ab-
solue est nettement insuffisante dans deux adénomes chromopho-
bes (I et III) et dans les trois cas de craniopharyngiome où
l'épreuve a été faite (X, XI, XII).

Chez le malade II les augmentations absolue et relative ont été
satisfaisantes, cependant le chiffre de 9,9 millig. après A.C.
T.H. reste en deçà de l'élimination spontanée du sujet normal.

Notre malade V a des chiffres normaux à tout
point de vue, on se souviendra qu'il s'agit d'un adénome chro-
mophobe avec signes d'acromégalie.

Quant à la malade VI (adénome éosinophile)
un départ de 22 et une augmentation absolue de 11,5 ne sont pas
pour nous étonner.

Enfin le cas du malade VII avec une augmenta-
tion de 15,5 fait penser que son insuffisance surrénale relative
n'était que purement fonctionnelle.

2) - Pour les corticoïdes PORTER et SILBER les augmentations
relatives sont aussi bonnes dans l'ensemble.

TABLEAU VI

PERFUSION d'A.C.T.H. (25 unités)
I.V.

N° des Observ.	I7	Cetost.	C O R T I C O I D E S		
			HEARD ET SOBEL	PORTER ET SILBER	GORNALL
I H.F.	avant	3,5			7,3
	après	6,1			14
II T.A.	avant	2,5		3,5	6,2
	après	9,9		11,2	17,5
III P.L.	avant	3,8		1,2	6
	après	5,1		7	10
IV D.C.	avant				
	après				
V V.J.	avant	12	0,5		15,6
	après	17,7	31,2		43,2
VI Ven.	avant	22		10,6	
	après	33,5		21,2	
VII T.E.	avant	4,9		1,8	
	après	20,4		30,4	
VIII St ET.	avant				
	après				
IX K.F.	avant				
	après				
X Dev.	avant	0,9		0,8	3,2
	après	1,9		3,2	7,3
XI H.J.	avant	1,4			2,3
	après	2,06			4,65
XII	avant	2		1	
	après	4,7		3,8	

L'augmentation absolue dans les cas II et III est à la limite inférieure de la normale ; dans les cas X et XII elle est nettement insuffisante : après A.C.T.H. les chiffres demeurent encore très bas.

Chez l'acromégale VI l'augmentation de 10,6 est à la limite supérieure de ce que l'on observe chez les femmes normales, enfin dans le cas VII l'augmentation est du même ordre que pour les I7-C.S.

3) - Quant aux corticoïdes GORNALL l'augmentation absolue est franchement insuffisante dans deux cas de craniopharyngiome (X et XI). Dans trois cas d'adénome chromophile (I, II et III), elle est à la limite inférieure de ce que l'on observe normalement.

Au total on voit que la surrénale se montre nettement incapable de fournir une réponse adéquate à l'incitation par l'A.C.T.H. dans 3 cas. Ce sont 3 cas de craniopharyngiome X, XI, XII. On peut penser que chez ces malades l'insuffisance surrénale purement fonctionnelle au départ avait fini par devenir en grande partie organique, sans que soit réalisée toutefois une atrophie complète puisque la réponse n'était pas totalement nulle. En fait il est possible que des perfusions répétées pendant plusieurs jours aient obtenu des réponses plus substantielles.

Chez trois autres malades (I, II, III) les réponses quoique beaucoup plus importantes que dans les cas précédents, étaient dans l'ensemble à la limite inférieure des moyennes normales, et un tel fait nous suggère que la réponse surrénalienne n'aurait pas été suffisante contre un stress tel que l'intervention chirurgicale.

Quant au malade VII ses réponses de grande amplitude malgré des chiffres de départ relativement bas, semblent indiquer comme nous le disons plus haut que son insuffisance surrénale était purement fonctionnelle.

Ce n'est là, évidemment, qu'une interprétation. Les correspondances entre états fonctionnels et réalités anatomiques peuvent, sans doute, être différentes. Peut-être faudrait-il tenir compte de la possibilité de réponses retardées (plus de 48 heures).

De toute façon cette insuffisance cortico-surrénale qu'elle soit organique ou fonctionnelle exigera lors de l'intervention des mesures thérapeutiques précises comme nous le verrons.

- DISCUSSION -

Au terme de cette étude systématique des fonction cortico-surrénales au cours des tumeurs de l'hypophyse, il apparaît qu'elles sont insuffisantes dans la plupart des cas d'adénome chromophile et de craniopharyngiome. Cet hypofonctionnement est de degré variable, mais la perfusion d'A.C.T.H. montre que dans les cas légers on peut présumer que les surrénales seront débordées lors d'une agression. A l'opposé au cours de l'acromégalie les sécrétions du cortex surrénal sont souvent normales, parfois élevées, très rarement basses.

Il faut en outre souligner qu'il n'y a pas toujours corrélation entre le déficit biologique et les signes cliniques qui ne permettent pas de juger correctement de l'état de la surrénale ; nous reviendrons sur ce point.

Cet hypo-corticisme apparaît aujourd'hui comme un des éléments les plus importants de la fragilité de ces malades vis-à-vis d'un stress quelconque et singulièrement de l'intervention chirurgicale.

Certains auteurs notamment anglo-saxons avaient déjà émis cette hypothèse et sans avoir détaillé l'exploration pré-opératoire de la cortico-surrénale, ils donnaient à son appui des arguments essentiellement d'ordre thérapeutique.

A cet égard une des observations (déjà citée) d'INGRAHAM F.D. et SCOTT H.W. (22) ne manque pas d'intérêt. Il s'agit d'un enfant atteint d'un craniopharyngiome où les troubles étaient limités aux manifestations d'une hypertension intra-crânienne : céphalée, vomissements, oedème des papilles optiques. Une intervention pratiquée ne fut suivie d'aucune complication,

Avec ce traitement il n'y eut pas d'incident post-opératoire sauf un épisode transitoire de diabète insipide qui fut rapidement jugulé par des prises de post-hypophyse.

Nous remarquons ici que le succès a été assuré par l'A.C.T.H. administrée de façon pratiquement isolée. Ce succès s'explique certainement par la persistance de surrénales anatomiquement intactes, capables de bien répondre à la stimulation antéhypophysaire. D'ailleurs l'épreuve à l'adrénaline (test de THORN à l'adrénaline) ne donnait pas de chute des éosinophiles circulants, alors que ceux-ci tombèrent à un chiffre très bas immédiatement après la première injection d'A.C.T.H.

(Dans l'observation précédente et dans celles qui vont suivre nous reproduisons le détail des traitements hormonaux à titre de schéma thérapeutique proposé par les auteurs ; on pourra ainsi le comparer au nôtre que nous envisagerons plus loin)

- Les trois autres malades reçurent de la cortisone :

Les doses administrées étaient les suivantes :

- Chez l'un des malades

100 millig. en I.M. la nuit précédant l'intervention
100 " " le matin de l'opération

En phase post-opératoire :

	:	20	millig.	toutes	les	6	heures	pendant	2	jours
Cortisone	:	10	"	"	"	6	"	"	2	"
	:	5	"	"	"	6	"	"	2	"

- Chez un autre malade

Traitement pré-opératoire

- 20 millig. de cortisone toutes les 6 heures pendant les deux jours précédant l'intervention.
- (Pendant l'opération on lui administra une perfusion de 25 cm³ d'extraits cortico-surrénaux)

Traitement post-opératoire

	:	25	millig.	toutes	les	6	heures	pendant	2	jours
Cortisone	:	15	"	"	"	6	"	"	2	"
	:	5	"	"	"	6	"	"	2	"

- Enfin pour le dernier malade

Traitement pré-opératoire

- 100 millig. la nuit précédant l'intervention
- 100 " le matin de "

Traitement post-opératoire

	:	25	millig.	toutes	les	6	heures	pendant	2	jours	
	:										
Cortisone	:	15	"	"	"	6	"	"	2	"	
	:										
	:	5	"	"	"	6	"	"	2	"	

Dans ces trois cas il n'y eut aucun incident important. Il faut signaler toutefois dans un des cas des variations tensionnelles peu importantes que l'on jugea utile de corriger par des transfusions de sang au cours de l'intervention. La période post-opératoire fut remarquablement calme dans les 3 cas et les malades quittèrent l'hôpital dans un délai relativement bref.

Les auteurs concluent ainsi à la grande utilité de la cortico-thérapie dans la prévention des accidents dus au traumatisme diencéphalique au cours de l'intervention pour craniopharyngiome ; et recommandent de l'utiliser non seulement dans les cas où se trouve réalisée une déficience hormonale évidente, mais dans tous les cas d'opération pour craniopharyngiome.

L'importance des cortico-surrénales est mise en évidence par d'autres auteurs, notamment GRANT (18). Chez 3 de ses malades morts dans la période post-opératoire après des interventions relativement peu traumatisantes, l'autopsie révéla une atrophie de la plupart des glandes endocrines notamment des surrénales et l'auteur montrait l'importance qu'il attribuait à celles-ci lorsqu'il disait " qu'un test satisfaisant pour l'exploration de l'insuffisance cortico-surrénale serait de grande valeur pour écarter les solutions chirurgicales dans les cas d'hypofonctionnement marqué ".

De même, ROCHE, THORN et HILLS (31) considéraient l'état fonctionnel des surrénales comme un élément important du pronostic opératoire des tumeurs de l'hypophyse. Ils utilisaient pour l'apprécier la numération des éosinophiles sanguins et leurs variations après injection de 25 millig. d'A.C.T.H. (test de THORN classique).

Enfin les observations de GAUGHEY, JAMES et MACLEOD sont également intéressantes à cet égard quoique la cortico-thérapie n'ait été appliquée qu'en phase post-opératoire (7). Ils étudiaient l'effet de cette thérapeutique sur un état comateux survenu après l'opération chez 4 malades atteints de tumeur de l'hypophyse. Nous avons déjà mentionné ces observations où l'un des malades n'ayant reçu aucun traitement substitutif resta dans le coma pendant 35 jours, tandis que les 3 autres auxquels on administra une cortico-thérapie sous forme de doca + sel ou de cortisone furent très rapidement améliorés. Ces 4 observations sont intéressantes du fait que l'un des malades (laissé sans traitement) peut être considéré en quelque sorte comme témoin. L'amélioration fut particulièrement spectaculaire chez les deux malades qui ont eu la cortisone (et peut être n'y aurait-il pas eu de coma si elle avait été administrée préventivement).

Ainsi voit on que l'hormonothérapie surrénale est d'une grande efficacité aussi bien dans la prophylaxie que dans le traitement curatif des complications opératoires des tumeurs de l'hypophyse, qu'il s'agisse de l'ACTH seule, de la cortisone, ou des deux à la fois, elle semble avoir transformé les suites opératoires de ces tumeurs (19).

L'étude de nos 12 observations semble apporter une confirmation de toutes ces notions. Nous nous basons sur plusieurs ordres d'arguments :

1) - Nous avons d'une part, par l'exploration clinique et biologique, apporté la preuve de la réalité de l'insuffisance cortico-surrénale dans la plupart des craniopharyngiomes, adénomes chromophobes ou adénomes mixtes.

2) - Nous évoquerons en outre les différences constatées entre les acromégales et les autres malades sur le plan de la résistance au stress opératoire. A cet égard notre expérience ne saurait avoir une valeur indiscutable puisque nous n'avons présenté que deux cas d'acromégalie. Cependant le fait que l'un d'eux (VI) ait pu supporter de façon satisfaisante sans traitement médicamenteux une intervention relativement traumatisante, doit être vraisemblablement rapproché de son hypercorticisme.

Nous rappellerons ici que les résultats constatés par MALET (27) tendent aussi à prouver que les acromégales résistent relativement bien au stress opératoire.

3) - Enfin, arguments d'ordre thérapeutique :

Nous exposerons plus loin les modalités précises du traitement

hormonal que nous avons appliqué. Qu'il nous suffise de dire pour l'instant que la cortisone en a été l'élément essentiel pratiquement unique.

Nous envisagerons ici les résultats qu'il nous a permis d'obtenir :

Il des malades ont reçu le traitement. (Nous n'avons pas jugé utile de l'instituer chez l'acromégale androïde) Sur ces 11 malades, 10 passeront une période opératoire et post-opératoire immédiate sans incident notable. Nous n'avons observé que dans 2 cas des perturbations neuro-végétatives d'ailleurs assez peu marquées et transitoires. Il s'agissait notamment chez notre malade II, d'une hyperthermie qui ne dépassa pas $38^{\circ}5$ et ne persista que 18 heures ; parallèlement on notait une baisse de la tension artérielle mais la maxima ne tomba pas au-dessous de 10, elle revint dans les deux jours au chiffre habituel de 12,5.

Nous n'avons constaté aucun trouble de la conscience ni de la respiration. Les malades quittèrent l'hôpital en moyenne entre le 10ème et le 15ème jour après l'opération. Si pour certains le séjour a été un peu plus long c'était dans le but de pratiquer une étude plus complète des troubles du métabolisme hydro-minéral et de l'anémie.

L'autre malade (parmi ceux qui reçurent le traitement) ne put faire les frais de l'intervention ; mais ceci ne saurait être mis au passif de la méthode. En effet, il s'agissait d'une malade porteuse d'un adénome chromophobe avec hypopituitarisme particulièrement sévère, provoquant des épisodes comateux. Elle fut opérée après une évolution relativement longue et l'on jugea utile de lui appliquer de façon systématique une hibernothérapie après l'intervention. Elle n'a pu réaliser son réchauffement et l'évolution fut rapidement fatale. L'hibernation qui avait paru à certains un bon moyen de lutte contre les perturbations neuro-végétatives s'avère actuellement non exempte de dangers. Nous envisagerons plus loin ses indications.

Il est certain que l'insuffisance cortico-surrénale n'est pas la seule que l'on constate au cours des tumeurs de l'hypophyse. Il existe également dans une proportion notable de cas un déficit thyroïdien et gonadique, il suffit d'examiner notre tableau N° II pour s'en rendre compte.

Quel est le rôle respectif de ces divers hypofonctionnements dans la fragilité de ces malades ?

Déjà les connaissances sur la physiologie générale de ces différentes endocrines nous incitent à penser que la déficience surrénale en a la part la plus importante. Sur le plan vital les capsules surrénales se placent au premier rang.

Mais l'argument majeur est pour nous la grande efficacité de la cortico-thérapie dans la majorité des cas. Certes on n'a pas encore essayé isolément une autre hormone ou extrait glandulaire tels la thyroxine ou les hormones génitales ; il est cependant permis de présumer, compte tenu de ce que l'on sait sur les effets de ces substances, qu'elles n'auraient pu permettre d'obtenir des résultats analogues,

Quoiqu'on puisse penser de cette discussion, un fait essentiel demeure : la cortico-thérapie est douée incontestablement d'une grande efficacité.

Les malades qui y sont soumis passent allègrement dans la majorité des cas le cap dangereux des périodes opératoires et post-opératoire immédiate. Certes, beaucoup de malades non soumis à ce traitement les ont également passées sans encombre ; cependant, bien qu'on ne dispose pas de données chiffrées concernant la morbidité opératoire et post-opératoire, de l'avis de tous les auteurs elle était très fréquente (9, 10, 34). Or depuis l'introduction de l'A.C.T.H. et de la cortisone dans le traitement de ces malades on constate des suites opératoires particulièrement calmes :

- la température reste stable, avec parfois de petites variations autour de la normale, et si l'on a quelquefois enregistré des dénivellations un peu plus marquées elles ont été sans lendemain,

- il en est de même de la tension artérielle qui demeure fixe à un niveau satisfaisant, et ceci n'est pas un des moindres avantages de ce traitement quand on pense à la fréquence de ses variations dans les observations antérieures et surtout au collapsus,

- quant au coma ou à ses variantes mineures ils n'ont été observés dans aucun des cas soumis à ce traitement.

- les troubles respiratoires ont été eux aussi pratiquement supprimés,

- et les accidents de l'hypopituitarisme ultérieur sont facilement évités par l'A.C.T.H., la cortisone, éventuellement l'extrait thyroïdien et les hormones génitales. Certaines de ces thérapeutiques, notamment la cortisone et l'extrait thyroïdien

pourront être indéfiniment poursuivies avec les précautions d'usage, on sait en effet qu'il peut exister des atrophies complètes de certaines glandes au cours des tumeurs de l'hypophyse, l'ablation de celles-ci ne pouvant leur rendre un fonctionnement normal.

Il ne reste que deux ordres de troubles que l'on peut observer avec une certaine fréquence en période post-opératoire ; nous en avons déjà parlé, il s'agit :

- du diabète insipide
- de l'anémie du huitième jour

qui n'ont pratiquement aucune gravité sur le plan vital.

Au total, cette thérapeutique de remplacement basée sur les hormones les plus indispensables à la défense de l'organisme permet des interventions complexes, choquantes, dont le pronostic était encore redoutable il y a quelques années.

Ces conclusions optimistes doivent néanmoins être tempérées dans une certaine mesure. Nous parlions plus haut de la grande efficacité de l'hormonothérapie surrénale; il est certain que cette efficacité a des limites. Tous les problèmes ne sont pas résolus en matière de chirurgie de la région hypophysaire.

Il est évident que les surrénales n'ont guère de rôle dans le déclenchement proprement dit des troubles ; elles n'interviennent que pour pallier ou prévenir une perturbation déclanchée par le traumatisme diencéphalo-hypophysaire. C'est ainsi que leur insuffisance favorise l'apparition des troubles et permet à ceux-ci d'avoir une gravité plus grande; la thérapeutique administrée a des effets opposés.

On conçoit ainsi que le traumatisme hypothalamique puisse atteindre une intensité telle que la corticothérapie ne peut plus y faire face.

D'autre part une intervention pour tumeur de la région hypophysaire peut occasionner des lésions ou traumatismes centraux aux conséquences irréversibles, indépendantes dans une certaine mesure de l'état endocrinien du malade.

Par exemple le problème de l'extirpation totale

des craniopharyngiomes ou même parfois des adénomes, garde toute son acuité, car ces tumeurs sont souvent volumineuses, s'enfonçant profondément dans la région du IIIe ventricule, en avant dans le lobe frontal ou en arrière dans la région pédonculaire, et leur exérèse complète risquerait d'entraîner des destructions importantes de tissu noble. Or les récidives ou plutôt le développement du fragment restant sont d'une grande fréquence et presque la règle pour les craniopharyngiomes qui sont par surcroît radio-résistants.

On aperçoit donc les limites d'une méthode qui est appelée à rendre les plus grands services dans les interventions relativement limitées comme elles sont habituellement pratiquées.

DEDUCTIONS PRATIQUES

CONDUITE à TENIR

DEVANT UNE TUMEUR DE LA REGION HYPOPHYSAIRE

I°) Au cours de l'examen :

Sans insister sur la conduite de l'examen en général nous nous étendrons sur un point fondamental : l'exploration de la cortico-surrénale. Celle-ci devra être à la fois clinique et biologique. Nous avons vu les principaux signes capables de renseigner sur l'état fonctionnel du cortex surrénal. Nous avons exposé les différentes méthodes d'exploration biologique. Cette dernière sera aussi détaillée que possible, utilisant en particulier les avantages des techniques modernes afin de pouvoir disposer de renseignements sur tous les secteurs endocriniens dépendant de la cortico-surrénale.

Il est évident cependant que cette exploration ne sera pas toujours possible, soit parce que les conditions matérielles ne s'y prêtent pas, soit surtout du fait du caractère urgent de l'indication opératoire (troubles oculaires, H.I.C.). Même dans ces cas le traitement substitutif devra être appliqué nous croyons en effet qu'il doit l'être systématiquement dans tous les cas car il est en lui-même dépourvu de danger.

Cette investigation, lorsqu'elle sera possible, n'aura pas seulement pour objet de définir les indications formelles de la cortico-thérapie substitutive, mais encore d'évaluer l'intensité qu'on doit lui donner, la date de son institution et enfin sa durée.

Un autre de ses intérêts sera de mettre en évidence un hypocorticisme dont l'état clinique ne permettait pas de soupçonner l'importance. Tel malade en apparence résistant et que l'on pouvait juger capable de supporter l'intervention sans encombre, aura des éliminations hormonales très abaissées et sera de ce fait exposé aux pires dangers opératoires. Pour notre part nous avons constaté cette dissociation clinico-biologique chez deux de nos malades (II et XII). En dépit d'un certain degré d'asthénie et d'amaigrissement tout à fait relatif, ces malades présentaient un aspect général assez satisfaisant. Ceci était particulièrement net chez le malade II, bûcheron de 48 ans dont la morphologie et la musculature donnaient

une impression de force et de résistance à toute épreuve. Et cependant les dosages révélèrent chez ces deux malades des éliminations stéroïdiques très basses, leur réponse à la perfusion d'A.C.T.H. était insuffisante.

2°) Traitement préventif systématique pré-opératoire :

Nous croyons que même au cours d'une acromégalie par exemple avec hypercorticisme ce traitement devra être appliqué ; car, si l'on a des raisons de penser que le malade est en état de supporter convenablement l'intervention, il constituera une garantie supplémentaire et ne comportera pas de danger s'il est bien conduit, sous surveillance constante, et de courte durée.

QUELS MEDICAMENTS UTILISER ?

a) - l'A.C.T.H.

Mais elle est souvent inutile : lorsque les surrénales ne sont pas capables de répondre ; et même quand cette faculté de réponse existe elle est souvent insuffisante comme en témoignent les épreuves de perfusion d'A.C.T.H. pratiquées chez nos malades. Il peut certes y avoir des réponses à l'A.C.T.H. retardées. Pour notre part nous n'avons pu prolonger le test du fait que la quasi totalité de nos malades au moment où nous les explorions devaient être opérés rapidement (en particulier à cause de signes oculaires graves). Notre temps était donc limité.

Quoiqu'il en soit il semble que l'A.C.T.H. n'est indiquée que lorsqu'on a la certitude que les surrénales sont capables de bien répondre. Nous avons vu la marge d'augmentation de l'élimination stéroïdique qui pouvait être considérée comme normale. Et même dans ces cas nous croyons devoir conseiller l'association de la cortisone afin d'éviter l'utilisation de doses très fortes d'A.C.T.H. En effet un autre inconvénient de l'A.C.T.H., surtout à doses importantes, est constitué par les accidents d'œdème cérébral.

Les doses d'A.C.T.H. pourront être schématiquement celles préconisées par INGRAHAM D.L. (cf.), évidemment modifiables suivant le degré de la perturbation cortico-surrénale et l'association éventuelle de la cortisone.

b) - La CORTISONE :

C'est le médicament essentiel. Il permet de négliger les aléas d'une réponse surrénalienne plus ou moins valable.

Les doses que nous utilisons sont les suivantes :

50 millig. le matin et le soir précédant l'intervention

100 " le matin de l'opération
administrés par voie intra-musculaire.

Modifications :

Lorsqu'une insuffisance cortico-surrénale importante est réalisée il semble que l'on a intérêt à commencer le traitement plusieurs jours avant l'intervention, par exemple 5 jours avant l'intervention, avec des doses allant de 10 à 25 millig. suivant les cas, que l'on pourra administrer per os. Bien entendu les 100 millig. I.M. la veille et le jour de l'intervention seront toujours maintenus.

3°) Ici se place l'acte chirurgical. Il n'entre pas dans notre propos de l'étudier en détail. Disons simplement qu'aujourd'hui la règle est à la voie trans-frontale et aux adénectomies totales. Quant aux craniopharyngiomes on est encore souvent obligé de laisser en place une partie de leur paroi.

4°) Surveillance pendant l'intervention et dans les suites opératoires immédiates :

Cette surveillance sera particulièrement minutieuse et se basera sur les principaux éléments suivants :

LA TEMPERATURE

On a vu la fréquence et la rapidité de ses perturbations. Elle sera prise à brefs intervalles pendant l'opération ; après celle-ci, d'abord toutes les heures puis toutes les 2 ou 3 heures.

LA TENSION ARTERIELLE

C'est l'un des éléments les plus importants de cette surveillance. Il est de rigueur de la suivre au cours de n'importe quelle intervention ; ici elle sera prise plus fréquemment en raison de la possibilité de variations brusques.

LE POULS

Sera bien entendu relevé très régulièrement.

LA RESPIRATION

Elle est également essentielle. On notera aussi bien sa fréquence que son amplitude, la survenue éventuelle de pause.

L'état de la CONSCIENCE

Est fondamental. On connaît les modalités de son appréciation. Les plus simples seront de mise pendant l'opération. Par la suite elle sera l'objet d'une étude minutieuse et suivie.

L'état d'HYDRATATION en période Post-opératoire

Sera également apprécié : pli cutané, tension des globes oculaires, sécheresse des muqueuses.

LA DIURESE

Sera mesurée de façon à pouvoir réaliser un état d'équilibre entre les apports et les éliminations ; pour déceler en outre un trouble fréquent, la polyurie, dont le corollaire, la polydypsie ne passera pas inaperçu.

Enfin courbe de POIDS

En pesant le malade quotidiennement ou tous les deux jours au moins au début.

5°) Traitement post-opératoire :

Nous croyons qu'il y a intérêt à l'appliquer, lui aussi, systématiquement.

Nous n'avons pas utilisé l'A.C.T.H.

La CORTISONE fut administrée aux doses suivantes :

50 millig.	2 fois par jour	pendant 2 jours	en IM
25	" " " "	3	" " "
10	" " " "	3 ou 4 jours	

à ce moment la voie orale peut être utilisée.

Ces doses sont schématiques, et nous avons été amenés dans plusieurs cas à les modifier dans un sens ou dans l'autre suivant l'état du malade, suivant le degré du traumatisme opératoire :

- les 50 millig. pourront par exemple être prolongés pendant 3 à 5 jours.
- ailleurs nous avons administré 100 millig. 2 fois par jour pendant 2 à 3 jours.
- La durée de ce traitement pourra également être prolongée suivant les cas, 10 à 15 jours par exemple, à doses régres-

sives. L'hydrocortisone peut alors être utilisée, administration per os de 10 à 20 millig. par jour.

L'HIBERNATION ARTIFICIELLE ET les cocktails lytiques ont des indications discutées. Les auteurs sont dans l'ensemble réservés à leur égard. C'est notamment l'attitude de MM. GROS, JAZA-BAN et collaborateurs (19) pour qui des malades présentant des perturbations de la réponse éosinophilique à l'ACTH, un abaissement du métabolisme de base, une hypothermie, une hypersensibilité aux anesthésiques, sont déjà dans un état voisin de ce que l'on a décrit sous le nom d'hibernation artificielle. Aussi ne sont-ils pas favorables à une méthode qu'ils jugent susceptible de provoquer des accidents.

D'autres auteurs (26) lui reconnaissent des avantages sur le plan symptomatique, "en modérant les réactions éncéphaliques", et ils concluent : "quatre ans d'expérience nous ont montré l'indiscutable efficacité de l'hibernothérapie contre le syndrome neuro-végétatif aigu post-opératoire survenant immédiatement après les interventions cérébrales majeures". Ils font cependant deux réserves :

- L'hibernothérapie peut risquer de favoriser la perte de conscience contre laquelle on veut lutter ; mais à leur avis il est possible de l'éviter en utilisant des hibernations "semi-vigiles".

- L'hibernation pourrait entraîner une freination hypophysaire intempestive quand un état d'hypopituitarisme existe déjà. Pour eux on peut y remédier en adaptant la thérapeutique, c'est une question de degré.

Enfin le Professeur DECOURT et ses collaborateurs dans un travail récent (12), précisément à propos de notre malade de l'observation VIII, exprimaient l'avis que l'hibernothérapie devrait être abandonnée quand il existe un hypopituitarisme : "Il est évident que cette pratique doit être abandonnée dans les cas semblables de tumeur hypophysaire avec hypopituitarisme".

Il semble donc que l'on peut tirer de cette confrontation les conclusions suivantes :

- L'hibernation doit être proscrite en cas d'hypopituitarisme marqué.

- Elle ne saurait être utilisée qu'avec une extrême prudence et sous une forme mineure (semi-vigile) dans les autres cas (hypopituitarisme minime ou apparemment nul).

Pour notre part nous croyons que la cortico-thérapie telle que nous l'avons exposée supprime l'utilité de l'hibernation dans la deuxième éventualité.

Nous voudrions encore insister sur deux points :

- Le premier est bien connu : il concerne les précautions à prendre lors de l'arrêt du traitement cortisonique. On sait en effet qu'il faudra faire une ou deux injections d'A.C.T.H. (25 millig.) afin de " réveiller " les surrénales (ou ce qui en reste, fonctionnellement parlant).
 - Le second est très important ; il permettra en effet de poser l'indication d'un traitement d'entretien ultérieur et de le régler. Il s'agit d'une nouvelle exploration des cortico-surrénales suivant les mêmes modalités que nous avons vues plus haut. Elle sera utilement associée à une exploration thyroïdienne et gonadique. Nous les réalisons habituellement un mois environ après l'intervention, et bien entendu à une distance suffisante de tout traitement hormonal.
- =====

- C O N C L U S I O N S -

- I°) - Les complications auxquelles expose la chirurgie de la région hypophysaire sont essentiellement : des troubles vaso-moteurs, de la respiration, de la conscience, et hydro-électrolytiques. Dans leur étiologie il faut reconnaître que divers facteurs s'intriquent, notamment facteurs hypothalamique et endocrinien. Par leur fréquence et leur gravité elles entraînaient, avant ces dernières années, une mortalité relativement importante, et il semble que les malades atteints d'adénome chromophile ou d'un craniopharyngiome soient plus vulnérables que les acromégales.
- II°) - A propos de 12 observations personnelles nous avons fait une étude systématique des fonctions cortico-surrénales au cours des tumeurs de l'hypophyse, et montré qu'elles étaient insuffisantes dans la plupart des cas de craniopharyngiome et d'adénome chromophile. L'état clinique des malades ne permet pas toujours de s'en rendre compte, d'où l'utilité de l'exploration biologique ; souvent c'est l'insuffisance de la réponse à la perfusion d'A.C.T.H. qui fait prévoir que les surrénales seront débordées lors du stress opératoire. A l'opposé chez les acromégales elles sont généralement normales.
- III°)- Nous avons ensuite discuté du rôle de cette insuffisance cortico-surrénale dans la fragilité des malades porteurs de tumeurs hypophysaires. Reprenant les données de certains auteurs anglo-saxons, et nous basant d'une part sur les bons résultats de la cortico-thérapie préventive systématique pratiquée chez nos malades, d'autre part sur les différences de sensibilité constatées entre les acromégales et les malades atteints d'autres variétés de tumeurs, nous avons estimé que les surrénales en avaient une part importante.
- IV°) - De toute façon les avantages du traitement par la cortisone et dans certains cas l'A.C.T.H. sont considérables : la prévention contre les complications opératoires est réelle dans la majorité des cas ; dans notre série nous n'avons eu pratiquement aucun accident.
- V°) - Cet ensemble de données nous a permis de dégager sur le

plan pratique une règle de conduite devant une tumeur de l'hypophyse :

- Etude clinique et biologique en insistant sur les surrénales

- Administration pré-opératoire systématique d'un traitement hormonal, l'élément essentiel en étant la cortisone à doses relativement élevées, variables suivant l'état fonctionnel du cortex surrénal

- Enfin tout en exerçant une surveillance soignée du malade, poursuivre l'hormonothérapie dans la période post-opératoire pendant 10 à 15 jours. Une ou deux semaines plus tard une nouvelle exploration permettra de savoir s'il est nécessaire ou non d'instituer un traitement d'entretien prolongé.

=====

Vu : Le Président de Thèse :

Monsieur le Professeur DECOURT

Vu : Le Doyen de la Faculté de Médecine de Paris :

Monsieur le Professeur BINET

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

- BIBLIOGRAPHIE -

- 1 - ALBEAUX-FENNET et R. WEISSENBACH

E.M.C. Vol. Glandes Endocrines
Tumeurs de l'hypophyse
IO.023
E.I.O. E30, E50

- 2 - BACRAY L.

Résultats de 300 interventions pour adénome hypophysaire .
Journal Neuro-Surgery
7. 3. 1950
P. 240-255

- 3 - BAULIEU E. LAFOSCADE M. JAYLE M.F.

Annales de bioch. clin.
1953 II
P. 225

- 4 - BENARD H. RAMBERT P. et Melle CRUZ-HORN

Insuffisance hypophysaire
Revue du praticien
Tome III N° 31

- 5 - BERGNA L.J. SCHAPOSNICK F. GUTIEREZ A.

Panhypopit. Y diab. insip.
Pren. Med. Argen.
1954 41/20
p. 1358

- 6 - CAMUS J.L.

Quelques procédés d'exploration de l'hypophyse antérieure en clinique.
Thèse Paris 1947

- 7 - CAUGHEY J.E. JAMES A. & MACLEOD

Brit. Med. Journ.
Juin 1952
p. 1214

- 8 - CAUGHEY J.E. AND GARROD O.

Brit. Med. Journ.
4 sept. 1954
p. 554 - 560

- 9 - COURJON Jean

Formes anatomo-cliniques des tumeurs de l'hypophyse.
Thèse Med. Lyon 1947

- 10 - DACKARY G.

Contribution au diagnostic et au traitement des
craniopharyngiomes.
Thèse Med. Toulouse 1945

- 11 - DECOURT J. DAVID M. MICHARD J.P. WEIL-BERNARD

Coma hypopituitarien...
Soc. Med. des Hop. de Paris
5 2 1954
p. 110

- 12 - DECOURT J. MICHARD J.P. LOUCHARD J. WEIL-BERNARD

Le panhypopituitarisme de l'adulte.
Sem. des Hôpitaux
1954 30/32
p. 2025-2041

- 13 - DECOURT J. MICHARD J.P. LOUCHARD J. WEIL-BERNARD

Les modifications des fonctions cortico-surrénales au cours de l'acromégalie
Annales d'endocrinologie
1953 Tome 14 N° 3
p. 413 - 421

I4 - DECOURT J. MICHARD J.P. JAYLE M.F. BAULIEU E.

Exploration fonction de la cortico-surrénale
par le dosage des stéroïdes urinaires av. et
ap. perfusion I.V. d'A.C.T.H.
Presse Médico.
oct. 1954
p. 1383

I4' - DECOURT J. MICHARD J.P. LOUCHARD J. WEIL-BERNARD

Aspects endocriniens des craniopharyngiomes
Sem. des Hôpit.
1956
N° 14 6 III

I5 - DROGUET P.

Les craniopharyngiomes
Thèse Med. Paris
1942

I6 - DUCUING J. RISER et COLL.

Les craniopharyngiomes
Toulouse Médicale
N° 3 1945

I7 - GERAUT J. GLEIZER L. RIBAUT L. RASCOL A. et GRESER-
RUEFF CH.

Revue d'Oto-Neuro-Ophtalm.
1955 N° 2 p. 72-86

I8 - GRANT F.C.

Surgical experience with tumors of the pituitary
gland
Journ. Amer. Med. Ass.
1948 I36

I9 - GROS C. CAZABAN R. VLAHOVITCH B. LEVALLOIS M.

Réflexions sur une série de cranioph.
Revue d'O-M-O
1955 N° 3 p. 158-159

20 - HOUGHTON E. A. W.

Electrolyte Inbalance after operation for
pituitary tumor

Brit. Med. Journ.
15 aout 1953 p. 372-374

- 21 - INGRAHAM D.M. MATSON D.D. Mc LAURIN R.L.

Cortisone and A.C.T.H. as an adjunct to the
surgery of cranioph.
New Engl. Journ. Med.
Avril 1952 N° 246
p. 568-571

- 22 - INGRAHAM F.D. and SCOTT H.W. (jr)

Cranioph. in children
Journ. Pediat.
N° 29 Juillet 1946

- 23 - JAYLE M.F. et CREPY O.

Ann. de Bioch. Clin.
1953 N° 11 p. 233

- 24 - JAYLE M.F. DEGREZ P. SERPIALLI-ROSEG

Dosage des corticoïdes urinaires
après hydrolyse biologique
Ann. d'Endocrin. 1953
T. 14 N° 5 p. 877

- 25 - LAGRUE G. Physiologie de la surrénale
Question d'Internat 1955

- 26 - LAZORTHES G. ANDUZE-ACHER H. et CAMPAN L.

Revue d'O-N-O
1955 N° 3

- 27 - LAFONT R. PAGES P. LABAUGE R. MINVIELLE J. OLIVIER G.

Revue d'O-N-O
1955 N° 3

- 27' - MALET M. Considérations anatomiques et thérapeutiques
sur l'acromégalie
(à propos de 20 observations)
Thèse Med. Paris 1952

- 28 - NURNBERGER J.I. et KOREY S.R.
Pituitary chromophobe adenomas
Springer publishing company, inc.
New-York. 1953
- 28! - PASCHKISS et CANTARROW
Ann. of Int. Med.
1951 34 p. 669
- 29 - PISANI F.M.C.
Craniopharyngiome chez une jeune fille de 23 ans.
Thèse Med. Paris 1948
- 30 - RAMBERT P.
Acromégalie
Revue du Praticien
Tomme III 31
I - XII - 1953
p. 2303
- 31 - ROCHE M. THORN G.W. HILLS A.G.
New Engl. Journ Med.
1950 N° 242 p. 307
- 32 - ROBERTSON and KIRKPATRICK
The Lancet
1951 a) I. 1048
b) II. 54
- 33 - ROLLAND and MATTHEWS
Brit. Med. Journ.
Juin 1952 I 1220
- 34 - STEIMTE R.M.
Estudio clinico y quirurgico de 28
craniofar. comprados.
Arch. de la Soc. de Cirujano de Chile
Vol. IV N° 4
XII 1952
- 35 - WEISSENBACH R.
Acromégalie
France Médicale
Oct. 1952
N° 10
-

